

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ДЕТСКОЙ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ
ИМЕНИ Г.И. ТУРНЕРА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Филиппова Александра Николаевна

**ОЦЕНКА ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ ДЕФОРМАЦИИ
ПОЗВОНОЧНИКА У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ СКОЛИОЗОМ**

14.01.15 – Травматология и ортопедия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель: академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Баиндурашвили Алексей Георгиевич

Санкт-Петербург - 2021

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 10 |
| 1.1. Факторы прогрессирования идиопатического сколиоза..... | 11 |
| 1.2. Генетические особенности идиопатического сколиоза..... | 18 |
| 1.3. Гены фолатного цикла в оценке формирования и прогрессирования деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе..... | 26 |
| 1.4. Анатомические и пространственные изменения позвонков при идиопатическом сколиозе..... | 30 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 34 |
| 2.1. Планирование исследования..... | 34 |
| 2.2. Характеристика клинических групп..... | 36 |
| 2.3. Методы исследования..... | 39 |
| 2.3.1. Клинический метод исследования..... | 39 |
| 2.3.2. Лучевые методы исследования..... | 39 |
| 2.3.3. Магнитно-резонансная томография..... | 45 |
| 2.3.4. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов MTHFR, MTRR, MTR..... | 45 |
| 2.3.5. Статистический метод..... | 50 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО И ЛУЧЕВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА..... | 52 |
| 3.1. Жалобы, анамнез и клиническое обследование..... | 52 |
| 3.2. Результаты лучевого метода обследования..... | 53 |
| 3.3. Анатомо-антропометрические измерения..... | 54 |
| 3.3.1. Анатомо-антропометрические параметры костных структур позвонков у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke I..... | 54 |
| 3.3.2. Анатомо-антропометрические параметры костных структур позвонков у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke III..... | 59 |
| 3.3.3. Анатомо-антропометрические параметры костных структур позвонков у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke V..... | 67 |
| 3.3.4. Анатомо-антропометрические показатели костных структур позвонков у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke VI..... | 74 |
| 3.4. Результаты магнитно-резонансной томографии..... | 81 |

| | |
|---|-----|
| ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ СКОЛИОЗОМ И ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ..... | 82 |
| 4.1. Полиморфизм А1298С гена МТНFR..... | 84 |
| 4.2. Полиморфизм С677Т гена МТНFR..... | 89 |
| 4.3. Полиморфизм А2756G гена МTR..... | 93 |
| 4.4. Полиморфизм А66G гена МTRR..... | 97 |
| ГЛАВА 5. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И АНАТОМО-АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ СКОЛИОЗОМ..... | 100 |
| 5.1. Анализ результатов анатомо-антропометрического и молекулярно-генетического исследований у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I..... | 100 |
| 5.2. Анализ результатов анатомо-антропометрического и молекулярно-генетического исследований у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke III..... | 104 |
| 5.3. Анализ результатов анатомо-антропометрического и молекулярно-генетического исследований у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke V..... | 109 |
| 5.4. Анализ результатов анатомо-антропометрического и молекулярно-генетического исследований у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke VI..... | 112 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 118 |
| ВЫВОДЫ..... | 125 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 127 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 129 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 130 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Идиопатический сколиоз является одним из наиболее распространенных заболеваний в структуре ортопедической патологии у детей. Данная патология диагностируется в 2–3% популяции в возрасте от 10 до 18 лет. Клиническое течение заболевания у каждого ребенка индивидуальное: у одних деформация имеет быстрый темп прогрессирования, у других величина искривления остается практически неизменной на всем протяжении периода активного роста (Negrini S. et al., 2014). Самый сложный и до конца не решенный вопрос, которому посвящены многочисленные исследования: какие факторы влияют на темпы прогрессирования деформации позвоночника в процессе роста и развития ребенка? (Михайловский М.В., 2011).

По данным литературы, можно выделить несколько групп факторов, имеющих наибольшее влияние на характер течения искривления позвоночника при идиопатическом сколиозе: анатомо-антрометрические параметры деформации позвоночника (величина торсии вершинного позвонка, угол основной дуги деформации по Cobb, специфическая ротация) (Perdriolle R., Vidal J., 1985); генетические наследственные предпосылки, различные мутации генов (Рыжков И.И., Борзилов Е.Е., 2013); обменные нарушения в организме (Cheung K.M. et al., 2008; Lam T.P. et al., 2011); состояние окружающих тканей (Александрова А.А. с соавторами, 2014; Wajchenberg M. et al., 2015); состояние эндокринной системы и гормональные нарушения (Дудин М.Г., 2003); сопутствующие аномалии развития позвоночного канала и спинного мозга (Виссарионов С.В. с соавторами, 2013; Глаголев Н.В., Козлитина Т.Н., 2014).

Оценка течения деформации позвоночника у детей с идиопатическим сколиозом на ранних стадиях развития заболевания необходима с целью выявления пациентов группы риска с прогрессирующим характером течения искривления позвоночного столба и назначения своевременного консервативного лечения. Подобный подход и начало адекватной комплексной терапии на ранних стадиях

заболевания позволит осуществить профилактику, исключить развитие тяжелых форм искривлений и, возможно, предотвратить хирургическое вмешательство. С нашей точки зрения, проведение молекулярно-генетического анализа позволит уточнить патогенез развития заболевания, а также прогнозировать темпы прогрессирования деформации и исход ее развития.

С учетом того, что дефицит мелатонина и аномалии сигнальной системы мелатонина являются одним из этиологических факторов развития идиопатического сколиоза (Machida M. et al., 2009; Man G.C. et al., 2014), изменения в генах, отвечающих за кодирование активности ферментов фолатного цикла, может быть связано с развитием и течением данного заболевания (Morningstar M.W. et al., 2017). Кроме того, изучение мутаций генов фолатного цикла у пациентов с идиопатическим сколиозом может определить прогрессирующее или стабильное течение деформации позвоночного столба в процессе роста ребенка. В настоящее время проводится анализ генов ферментов фолатного цикла у больных с различными заболеваниями (синдром Дауна, врожденные пороки сердца, spina bifida и др.). Однако такой анализ не проводился у больных с идиопатическим сколиозом (Машкина Е.В. с соавторами, 2011; Березина О.В. с соавторами, 2014).

Учитывая вышеизложенное, данная работа направлена на оценку анатомо-антропометрических особенностей костных структур позвонков в дуге деформации и выявление взаимосвязи имеющихся структуральных изменений с полиморфизмами в генах фолатного цикла.

Цель исследования – повышение эффективности прогнозирования прогрессирующего течения идиопатического сколиоза на ранних стадиях путем выявления новых факторов риска и механизмов патогенеза заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить анатомо-антропометрические особенности костных структур позвонков в основной дуге искривления на основании результатов лучевого исследования у пациентов с идиопатическим сколиозом III и IV степени.

2. Выявить неблагоприятные полиморфные варианты генов фолатного цикла у детей с тяжелыми формами идиопатического сколиоза путем сравнительного анализа полиморфизма генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионин-синтазы-редуктазы (MTRR) и метионин-синтазы (MTR).

3. Провести сравнительный анализ выраженности полиморфизма генов MTHFR, MTRR, MTR у здоровых детей и пациентов с идиопатическим сколиозом III и IV степени.

4. Выявить закономерности и взаимосвязь анатомо-антропометрических особенностей позвонков в дуге деформации и выраженности полиморфизма генов MTHFR, MTRR, MTR у детей с различными типами идиопатического сколиоза по классификации L. Lenke.

Научная новизна исследования

1. Изучены анатомо-антропометрические параметры костных структур позвонков в основной дуге искривления у пациентов с различными типами идиопатического сколиоза, требующими хирургического лечения.

2. Проведен анализ частоты полиморфных вариантов генов фолатного цикла у больных с различными типами идиопатического сколиоза III и IV степени.

3. Впервые проведен анализ закономерностей и выявлена взаимосвязь анатомо-антропометрических особенностей костных структур позвонков в дуге деформации и полиморфизма генов фолатного цикла у детей с тяжелыми формами идиопатического сколиоза.

Практическая значимость исследования

Выполнение настоящего исследования позволило определить особенности анатомии и характер течения различных типов деформаций позвоночного столба путем исследования анатомо-антропометрических параметров костных структур позвонков в основной дуге искривления.

На основании анализа анатомо-антропометрических данных и выявленных корреляций для каждого типа деформации достоверно определена возможность

установки транспедикулярных элементов на протяжении основной дуги деформации позвоночника и особенно ее апикальной зоны.

Исследование полиморфных вариантов генов фолатного цикла позволило уточнить их роль в развитии и прогрессировании деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе, а также найти особенности генетической структуры для каждого типа деформации в отдельности.

Методология и методы исследования

Проведен анализ анатомо-антропометрических данных для каждого типа деформации и данных молекулярно-генетического исследования у детей с идиопатическим сколиозом.

В период с января 2016 года по январь 2019 года все пациенты проходили обследование и оперативное лечение в отделении патологии позвоночника с палатами по нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России. Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от типа деформации по классификации L. Lenke (Lenke L. et al., 2001). Данные лучевых методов исследования (рентгенография, МСКТ), выполненные измерения и расчет анатомо-антропометрических показателей для каждого типа деформации помогли выявить особенности деформаций позвоночника, характерных для каждой группы исследования. На основании выявленных особенностей костных структур позвонков, входящих в дугу искривления, и корреляционных связей между ними сделаны выводы о возможности транспедикулярной фиксации при коррекции деформации позвоночника у пациентов со сколиозами разного типа на этапе предоперационного планирования. Молекулярно-генетическое исследование позволило провести сравнительный анализ между полиморфными вариантами генов фолатного цикла в группах пациентов с различными типами сколиоза по L. Lenke, а также с данными, полученными при проведении молекулярно-генетического исследования у 110 детей контрольной группы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В комплексное обследование детей с идиопатическим сколиозом I-II степени необходимо включать изучение полиморфизмов генов фолатного цикла.
2. Изучение анатомо-антропометрических параметров костных структур позвонков в дуге деформации и выявление взаимосвязи с полиморфизмами генов фолатного цикла у детей с тяжелыми формами идиопатического сколиоза позволят оценить характер прогрессирования искривления позвоночного столба.
3. Выявление взаимосвязей анатомо-антропометрических особенностей костных структур позвонков с полиморфизмом генов фолатного цикла у детей с идиопатическим сколиозом позволит выделить пациентов группы риска с прогрессирующими формами течения деформации позвоночника.

Апробация и реализация диссертационной работы

Основные положения диссертационного исследования доложены на всероссийской мультидисциплинарной научно-практической конференции «Современные методы диагностики и лечения заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата. Неотложные состояния в хирургии» (22-23 ноября 2018 г., Казань); VI всероссийской научно-практической конференция «Приоровские чтения» и конференции молодых ученых (3-4 декабря 2018 г., Москва); VI научно-практической конференции молодых ученых на английском языке «Будущее детской ортопедии и реконструктивной хирургии» (22 марта 2019 г., Санкт-Петербург); ежегодной научно-практической конференции «Турнеровские чтения» (3-4 октября 2019 г.); XI всероссийской научно-практической конференции «Цивьяновские чтения» (30 ноября 2019 г., Новосибирск); VII всероссийской научно-практической конференции «Приоровские чтения 2019» и конференции молодых ученых (12-13 декабря 2019 г., Москва).

По теме диссертации опубликованы 15 печатных работы, из них 8 статей – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Материалы, полученные в ходе работы, являются учебно-методическим материалом на кафедре детской травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России и на базе ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в комплекс обследования пациентов с идиопатическим сколиозом в клинической практике на базе ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.01.15 – травматология и ортопедия, посвящено методам диагностики и оценке течения деформации позвоночника у детей с тяжелыми формами идиопатического сколиоза.

Представленная работа будет способствовать сохранению здоровья пациентов детского возраста, снижению уровня инвалидности и улучшению качества из жизни. Область исследования: разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения заболеваний опорно-двигательной системы и внедрение их в клиническую практику.

Задачи диссертационной работы и положения, выносимые на защиту, соответствуют формуле специальности 14.01.15 – травматология и ортопедия.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 151 странице текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка литературы, иллюстрирована 36 рисунками, 19 таблицами. Список литературы включает 181 источник литературы, в том числе 22 отечественных и 159 зарубежных.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Идиопатический сколиоз является одной из самых тяжелых ортопедических патологий детского возраста, которую диагностируют у 2–3% детей школьного возраста в популяции (Negri S., DeMauro J.C., 2014). Несмотря на то, что данная проблема хорошо изучена, однако до настоящего времени нет единой точки зрения на истинную причину, а также патогенез и механизм развития идиопатического сколиоза (Михайловский М.В., 2011).

Искривление позвоночного столба встречается при системных и врожденных заболеваниях, при этом, в 80% наблюдений сколиоз является изолированной проблемой, имея идиопатический характер (Wise C.A., Rios J., 2015). В 90% случаев идиопатический сколиоз диагностируют в подростковом возрасте, то есть начало развития деформации позвоночника совпадает с препубертатным ростовым скачком. По данным мировой литературы, у большинства детей деформация позвоночника остается практически неизменной с момента постановки диагноза, и только у 0,4% детей искривление позвоночного столба имеет тенденцию к прогрессирующему течению (Hresko M.T., 2013). Идиопатический сколиоз затрагивает около 2% педиатрической популяции, что составляет приблизительно 29 миллионов детей во всем мире. Следовательно, около 7 млн детей нуждаются в помощи специалистов, которая заключается в консервативном или хирургическом лечении. Бурное прогрессирование идиопатического сколиоза может привести к нарушению функции со стороны дыхательной и/или сердечно-сосудистой системы в результате сопутствующей деформации грудной клетки, к возникновению болевого синдрома в области позвоночного столба, а также к развитию ранних дегенеративно-дистрофических процессов в позвоночнике (Hresko M.T., 2013; Herring J., 2014).

Учитывая эти факты, одним из важных вопросов для специалистов является оценка характера течения деформации позвоночника в процессе роста и развития ребенка.

1.1. Факторы прогрессирования идиопатического сколиоза

Согласно данным ряда исследователей, можно выделить несколько групп факторов, имеющих наибольшее значение и влияние на характер течения патологического процесса при идиопатическом сколиозе: показатели величины деформации позвоночника (угол основной дуги искривления, ротация вершинного позвонка, специфическая ротация позвоночного столба) (Perdriolle R., Vidal J., 1985; Weinstein S.L., 1986); различные мутации генов (Рыжков И.И., Борзилов Е.Е., 2013; Ward K., Ogilvie J., 2010; Liang J. et al., 2017; Liu S. et al., 2017; Nada D., Julien C. et al., 2018); состояние окружающих тканей, а именно хрящевой, связочного аппарата, параспинальной мускулатуры (Voermans N.C., Bönnemann C.G., 2008; Wajchenberg M., Martins D.E., 2015); эндокринные и гормональные нарушения (Дудин М.Г., 2003); сопутствующие аномалии развития позвоночного канала и спинного мозга (Глаголев Н.В., Козлитина Т.Н., 2014; Yeom J. et al., 2007; Rigo M. et al., 2013). Таким образом, идиопатический сколиоз можно определить как мультифакторное заболевание.

Считается, что идиопатический сколиоз – это «женская» болезнь, так как большую часть детей с прогрессирующим течением деформации позвоночника составляют девочки. Это заставляет предположить, что пол ребенка является одним из маркеров, предрасполагающих к прогрессирующему течению искривления. Однако по данным некоторых исследователей, от 12% до 17% случаев прогрессирующего идиопатического сколиоза приходится на пациентов мужского пола (Karol L.A.M., Johnston C.E., 1993). Еще одним прогностически неблагоприятным фактором прогрессирующего характера течения деформации позвоночника является незаконченный костный рост. Чем меньше костная зрелость организма,

определяемая тестом Риссера на момент начала заболевания, тем больше риск развития деформации позвоночника большой величины (Cheung K.M., Wang T., 2008). Подростковые (идиопатические) сколиозы чаще всего прогрессируют в период между началом полового созревания и завершением формирования скелета.

S.L. Weinstein (1986), в течение 40 лет изучавший естественное течение деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе у большой группы подростков, пришел к выводу, что прогрессирующий характер развития деформации позвоночника чаще всего связан с такими прогностически неблагоприятными факторами, как величина деформации и величина ротации апикального позвонка на период окончания костного роста. Для грудных и комбинированных сколиозов Критической величиной деформации, измеренной по Cobb, является 50° для идиопатического сколиоза грудной локализации и S-образных сколиозов и 30° для сколиозов поясничного и грудопоясничного отдела позвоночника. Ротация вершинного позвонка более 30° является неблагоприятным фактором, характеризующим прогрессирующее течение деформации, для всех типов деформаций.

Подобные выводы сделали С. Ricault с соавторами (1986), в их исследование вошло 53 пациента в фазу активного роста. Прогессирующее течение сколиоза имели 57% пациентов, для них было характерно увеличение деформации позвоночника более 5° в год. При этом они отметили, что даже прогрессирующее течение деформации позвоночника, если величина сколиоза не превышает 30° к моменту завершения формирования скелета, в дальнейшем остается стабильным.

W.P. Bunnell с соавторами (1986) выделили две группы прогностически неблагоприятных факторов прогрессирования деформации у детей с идиопатическим сколиозом. Первая группа факторов – деформация грудного отдела позвоночника, женский пол, ранний возраст появления деформации, большая величина искривления позвоночника, отсутствие менструаций, тест Риссера 1-2 – те факторы, при которых наиболее часто наблюдается

прогрессирующее течение деформации позвоночника. Вторая группа включала дополнительные второстепенные факторы: семейный анамнез, индекс рост/вес, величина грудного кифоза и поясничного лордоза, аномалии развития пояснично-крестцового отдела позвоночника, а также дисбаланс туловища. Позже W.P. Bunnell опубликовал работу, где основными факторами, влияющими на быстрое прогрессирование деформации, назвал остаточную потенцию роста и большую величину основной дуги деформации (Bunnell W.P. et al., 1988).

Авторы другого исследования, R. Perdriolle и J. Vidal (1985), представили свой алгоритм оценки прогрессирующего характера течения сколиотической деформации позвоночника, который включал следующие факторы: величина ротации вершинного позвонка (определенная по методу Perdriolle), угол основной дуги искривления по Cobb, специфическая ротация (сумма углов ротации, измеренной у двух позвонков, расположенных каудальнее верхнего концевого позвонка основной сколиотической дуги). На основании данных этого исследования авторы создали систему критических параметров каждого из приведенных выше параметров для определенного возрастного периода с целью определения группы риска детей с прогрессирующим характером течения деформации.

Проблему мультифакторности идиопатического сколиоза одним из первых в отечественной литературе осветил И.А. Мовшович (1964). Он считал, что для развития деформации позвоночника необходимо наличие трех факторов: 1) первичный патологический фактор, нарушающий нормальный рост позвоночника, который может быть приобретенным (диспластические изменения в спинном мозге, позвонках, дисках); 2) фактор, создающий общий патологический фон организма (например, обменно-гормональные нарушения); 3) статико-динамический фактор, который приобретает значение в период формирования структурных изменений позвонков. При этом к прогрессирующему характеру течения сколиоза может привести только сочетание всех трех факторов.

М.Г. Дудин в своем исследовании, природу прогрессирования искривления позвоночного столба объяснил изменением состояния эндокринной системы, уровнем остеотропных гормонов гипофиза (Дудин М.Г., 2003). Характеристики остеотропного гормонального профиля в группе пациентов с идиопатическим сколиозом четко коррелировали с характером течения деформации позвоночника. При наличии в крови высокого уровня гормонов, отвечающих за стимуляцию синтетических процессов (кальцитонин, соматотропин), заболевание имело прогрессирующее течение, а при высоких концентрациях их функциональных антагонистов (паратирин, кортизол) – стабильное.

Нарушение метаболизма костной ткани является еще одним фактором, влияющим на прогрессирование деформации. Пациенты с идиопатическим сколиозом (ИС) имеют более низкую минеральную плотность тел позвонков поясничного отдела позвоночника (Cheng J.C. et al., 1999; Lee W.T. et al., 2005; Satomura K. et al., 2007), а также несоответствие между ростом передних и задних структур поясничных позвонков (Lam T.P., Hung V.W., 2011). Остеопения также может стать причиной прогрессирования деформации у пациентов с идиопатическим сколиозом (Sun X. et al., 2013). Как известно, экспрессия каппа-В-лиганда (RANKL) является центральным элементом регуляции метаболизма костной ткани. RANKL стимулирует активность остеокластической системы путем связывания с мембраной остеокластов, что ведет к синтезу остеопротегерина (OPG), который в свою очередь активирует остеокласты (Suh K.T. et al., 2007; Pivonka P. et al., 2008), что способствует резорбции костной ткани. В крови детей с идиопатическим сколиозом была обнаружена мутация остеопротегерина (OPG) и повышенное содержание RANKL.

Большой вклад в отечественную науку внес Г.И. Гайворонский. В своих экспериментальных работах он доказал, что развитие и прогрессирование сколиотической деформации происходит из-за нарушения афферентных звеньев собственной иннервации позвоночника и спинного мозга, а изменение

обменных процессов в соединительной ткани носит вторичный характер (Гайворонский Г.И., 1982). Его более поздние работы направлены на изучение метаболизма костной ткани деформированных позвонков (Давидьян Т.Г. с соавторами, 2001).

Опосредованное влияние на метаболизм костной ткани имеет мелатонин-сигнальная система. Мелатонин способствует росту костной ткани за счет увеличения дифференцировки мезенхимальных клеток (MSC) в остеобласты (Sha S. et al., 2014). Таким образом, изменения в мелатонин-сигнальной системе могут являться еще одним фактором прогрессирования деформации позвоночника. Резекция шишковидного тела у млекопитающих вела к формированию деформации позвоночника, а введение мелатонина препятствовало развитию и прогрессированию ИС (Machida M., Dubousset J., Satoh T., 2001). У людей корреляции между уровнем мелатонина и развитием деформации позвоночного столба обнаружено не было (Suh K.T. et al., 2010). Возможно, что связь мелатонин-сигнальной системы с развитием и прогрессированием деформации позвоночника у человека имеет более высокоорганизованные механизмы. Так, например, у детей, имеющих деформацию позвоночника был выявлен полиморфизм гена-рецептора 1В-мелатонина в большей части случаев, чем у здоровых детей (Qiu X.S. et al., 2007). Кроме того, мелатонин вызывает фосфорилирование ингибиторных сигнальных белков, которые связаны с рецепторами мелатонина на мембранах остеобластов (Azeddine B. et al., 2007).

Зарубежные авторы также искали причину развития тяжелых деформаций позвоночника в изменении гормонального фона, опираясь на предположение, что идиопатический сколиоз является «женской» болезнью. По их мнению, фактором риска развития деформации является изменение восприимчивости костной ткани к эстрогену при ИС, и, таким образом, полиморфизм генов-рецепторов эстрогена коррелирует с тяжестью деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе (Peng Y. et al., 2012; Zhang H.Q. et al., 2009). Однако в патогенезе эстроген-зависимой теории нет

связи между уровнем эстрогена и тяжестью деформации, разница между пациентом с ИС и здоровым человеком заключается в качественном составе рецепторов эстрогена.

Помимо эндокринных нарушений и связанных с ними нарушений метаболизма костной ткани, факторами риска развития и прогрессирования деформации позвоночника могут являться нервно-мышечные изменения. Предпосылкой к данным выводам послужили исследования вторичных сколиозов при неврологических и нервно-мышечных заболеваниях (Machida M. et al., 1993, 1997; Fjellidal P.G. et al., 2004).

В мировой литературе можно встретить достаточно много публикаций, связанных с наличием патологии со стороны позвоночного канала, спинного мозга и развитием деформации позвоночника. Так, например, по данным Н.В. Глаголева и Т.Н. Козлотиной (2014), сколиоз возникает у 35–60% пациентов с аномалиями Киари I. Многие авторы считают, что при декомпрессии задней черепной ямки происходит регресс сколиотической деформации (Eule J. et al., 2003; Busscher I. et al., 2010; Krieger M.D., Falkinstein Y., 2011; Rigo M. et al., 2013; Sha S. et al., 2014). Данное утверждение было подвергнуто сомнению, так как в ряде исследований выявлено, что после некоторого первоначального регресса деформации в результате выполненного хирургического вмешательства происходило ее дальнейшее прогрессирование (Smith J., Brockmeyer D., 2002, Rigo M. et al., 2013). Многие авторы отмечают уменьшение деформации позвоночника после дренирования сирингомиелической кисты (Yeom J. et al., 2007). Все эти исследования привели к появлению гипотезы о формировании идиопатического сколиоза в результате патологии со стороны нервной ткани.

Одна из теорий о причинах прогрессирования идиопатического сколиоза заключается в том, что дисфункция параспинальных мышц приводит к развитию деформации. Анализ данных ЭМГ параспинальных мышц у пациентов с ИС свидетельствует об асимметрии мышечной активности и

аномалиях нервно-мышечной передачи (Busscher I., Wapstra F.H., Veldhuizen A.G., 2010; Krieger M.D. et al., 2011).

В результате гистологических исследований выявили, что паравертебральные мышцы на вогнутой стороне деформации имеют более выраженный фиброз и жировую дистрофию, чем на выпуклой стороне искривления. Гистологические исследования показали, что на вогнутой стороне деформации паравертебральные мышцы имеют отличный от нормального процент медленных мышечных волокон I типа. Следует отметить, что мышцы выпуклой стороны искривления не имеют отличий от здоровых мышц по содержанию медленных мышечных волокон (Mannion A.F. et al., 1998; Wajchenberg M. et al., 2015).

Другие авторы обнаружили редкие типы фибриногена-1 (FBN1) и фибриногена-2 (FBN2) у пациентов с тяжелой формой ИС (Александрова А.А. с соавторами, 2014; Voermans N.C., Bönnemann C.G., 2008). В одной из работ М. Wajchenberg с соавторами (2015) сообщали о признаках мышечной миопатии и мышечной атрофии в параспинальных мышцах при идиопатическом сколиозе. Причину возникновения и прогрессирования деформации при идиопатическом сколиозе в изменении структуры параспинальной мускулатуры искали R. Yagom с соавторами (1980), которые в ходе своей работы обнаружили повышенный уровень внутриклеточного кальция в миофибриллах параспинальной мускулатуры, а также в тромбоцитах у больных с идиопатическим сколиозом. К. Kindsfater с соавторами (1994) выявили резко повышенный уровень тромбоцитарного калмодулина у больных с прогрессирующими формами идиопатического сколиоза в сравнении с пациентами со стабильными формами сколиоза и группой детей без деформации позвоночника. При исследовании тканей позвоночного столба было выявлено, что уже на начальных стадиях ИС имеются изменения в структуре и химическом составе межпозвоночных дисков и пластинок роста позвонков (Gervais J. et al., 2012). По выпуклой стороне деформации в межпозвоночных дисках обнаружены дезорганизация

столбцов хондроцитов и дегенерация матрицы с изменением состава протеогликанов, а также снижение сульфатирования и ацетилирования протеогликанов в хрящевых концевых пластинках и в пульпозном ядре (Day G., Frawley K., 2008). Ряд авторов связывают прогрессирование деформации при идиопатическом сколиозе с полиморфизмом противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 α , ФНО- α и ИЛ-6, которые запускают процесс индукции протеаз и агреканиназ в хрящевой ткани (Николова С., Дикова М., 2015; Jones S.W., Brockbank S.M., 2009).

Несмотря на многочисленные исследования, проведенные в этой области, этиология, патогенез развития и характер прогрессирования идиопатического сколиоза остаются неизвестными. Однако генетические открытия, сделанные в последние десятилетия, позволили по-новому взглянуть на механизмы формирования и развития болезни идиопатического сколиоза.

1.2. Генетические особенности идиопатического сколиоза

Первоначально предполагалось, что когда будет известен весь геном человека, то многие заболевания будут излечены. Позже стало ясно, что не только количественный, но и качественный состав генов человека отвечает за развитие патологии, важная роль также отводится взаимодействию внешних факторов среды с внутренними факторами организма (Heindel J.J. et al., 2015). Это взаимодействие приводит к модификации транскрипции генов и таким образом воздействует на биологические процессы.

Изменения в геноме человека как фактор риска развития идиопатического сколиоза были постулированы около века тому назад, однако до настоящего времени не определено, какой именно ген является пусковым фактором развития и прогрессирования деформации позвоночного столба. В основу генетической теории развития деформации позвоночника у пациентов с идиопатическим сколиозом легли исследования ученых, искавших причину формирования искривления позвоночника в нарушении эндокринных

механизмов регуляции, структуры соединительной ткани, метаболизма костной ткани, в гистологическом изменении параспинальных мышц и хрящевого матрикса межпозвонковых дисков, сигнальном пути мелатонина.

Исследовали гены, кодирующие структуру соединительной ткани, такие как фибриллин (FBN1), эластин (ELN), коллаген 1-го типа A1 и A2 (COL1A1, COL1A2), коллаген 2-го типа A1 (COL2A1), агрекан (ACAN). Результаты этих работ не выявили взаимосвязи полиморфизма этих генов с темпами прогрессирования идиопатического сколиоза (Белоусов Д.Ю., 2008; Machida M. et al., 2009). Многие авторы изучали роль гена агрекана в развитии патологии позвоночника (Zorkol'tseva I.V. et al., 2002; Marosy B. et al., 2006). Несколько исследований было посвящено гену матрилин 1 (MATN1), кодирующему неколлагеновый белок, известный как белок матрикса хряща (Chen Q. et al., 1999). В исследованиях на итальянской и китайской выборке данный ген имел ассоциацию с развитием деформации позвоночника (Montanaro L. et al., 2006; Chen Z. et al., 2009). Однако такую взаимосвязь не удалось обнаружить в бóльшей по выборке японской когорте (Takahashi Y. et al., 2011).

В одном из экспериментальных исследований, проводившихся на животных, ученые обнаружили связь между развитием деформации идиопатического характера и полиморфизмом генов (LOX, LOX1, LOX2, LOX3 и LOX4), кодирующих ферменты лизил-оксидазы, которые в свою очередь, участвуют в моделировании коллагена и эластина. Однако этот факт не был подтвержден у людей (McGregor T.L. et al., 2011).

Другие ученые проводили исследования матриксных металлопротеиназ (ММП) (Varghese S. et al., 2006; Osaka L. et al., 2008), поскольку ММП и их ингибиторы (TIMPs) являются регуляторами энхондральной оссификации. Данные исследования имели неоднозначные результаты. В китайской популяции прослеживалась связь полиморфизма промотора гена TIMP2 с развитием деформации позвоночника грудной локализации, и не было выявлено этой связи при деформациях в поясничном отделе позвоночника

(Jiang J. et al., 2011). Полиморфизм гена MMP3, исследуемый на итальянской выборке, имел положительные результаты (Aulisa L. et al., 2007) и не был ассоциирован с деформацией позвоночника в китайской (Liu Z. et al., 2010) и венгерской популяциях (Morocz M. et al., 2011).

Гены, влияющие на костный метаболизм, также рассматривались как факторы риска развития и прогрессирования искривления позвоночного столба. Результаты исследований имели противоречивый характер. В ряде исследований не было выявлено ассоциации с геном, кодирующим кальмодулин 1 (CALM1), который играет роль в регуляции костного обмена (Williams J.P. et al., 2010), в то время как в других исследованиях была найдена связь генетических вариантов гена CALM1 с развитием ИС (Zhang Y. et al., 2014). Многие исследования свидетельствуют об отсутствии связи генов, ассоциированных с остеопорозом (IL6), и развитием деформации позвоночника (Burner W.L. 3rd. et al., 1982; Thomas K.A. et al., 1992). Однако другие авторы утверждают, что ген IL-6 можно рассматривать как восприимчивый и модифицирующий фактор идиопатического сколиоза (Nikolova S. et al., 2015). Ген рецептора витамина D (VDR) был исследован на достаточно больших выборках – корейской и японской (Inoue M. et al., 2002; Suh K.T. et al., 2010): в обоих исследованиях не было получено данных об ассоциации данного гена с идиопатическим сколиозом. Одновременно с этим необходимо подчеркнуть, что есть исследования, где определенные полиморфизмы данного гена (например, полиморфизм VDR ApaI rs7975232) ассоциированы с развитием ИС в азиатских популяциях (Yin X. et al., 2018).

В исследованиях на животных обнаружена связь между снижением уровня мелатонина и развитием деформации позвоночника. Исследования генов, кодирующих рецепторы мелатонина 1A (MTNR1A; Mel-1A-R) и 1B (MTNR1B; MT2; Mel-1B-R), показали, что полиморфные варианты данных генов не ассоциированы с развитием сколиоза, что было подтверждено в исследованиях семей американской когорты (Morcuende J.A. et al., 2003; Nelson L.M. et al., 2011), лиц женского пола китайской национальности (Qiu

X.S. et al., 2006; Qiu X.S. et al., 2008), в то время как в азиатской популяции в проведенном метаанализе доказана связь между полиморфизмом rs4753426 в гене MTNR1B и ИС в азиатской популяции (Yang P. et al., 2015).

Генетические исследования проводятся на нескольких уровнях. Исследования сиблингов подтвердили наследственность идиопатического сколиоза, так как у монозигот отмечена более высокая конкордантность по сравнению с дизиготами (Kimberly L. et al., 1997; Sharma S., Wise C., 2010). При этом отсутствие полной идентичности генома у монозиготных близнецов говорит о сложных механизмах передачи генов, которые до настоящего времени недостаточно изучены в отношении генетических нарушений, включая пониженную пенетрантность и возможные воздействия окружающей среды. Помимо сиблинговых исследований проводятся различные семейные и популяционные исследования, позволяющие идентифицировать геномные области для обнаружения предполагаемых мутаций, приводящих к развитию и прогрессированию идиопатического сколиоза.

В нескольких исследованиях, изучавших семьи с большим количеством пробандов, определены девять локусов, сцепленных с идиопатическим сколиозом (Osaka L. et al., 2008; Salehi L.B. et al., 2002). В каждом исследовании выявлено аутосомно-доминантное наследование, имеющее значимость в соответствии с пороговым значением логарифма соотношения шансов (LOD), необходимым для признания сцепления (Salehi L.B. et al., 2002; Osaka L. et al., 2008; Ederly P. et al., 2011). В большом количестве семей было выявлено X-сцепленное доминантное наследование (Justice C.M. et al., 2003). В семьях, которые имели менее 6 членов с идиопатическим сколиозом, ни одна из родословных не достигла статистической значимости (Raggio C.L. et al., 2009). Многие семейные исследования являются неинформативными из-за фенотипической гетерогенности выборки пациентов, имеющих идиопатический сколиоз.

Таким образом, было доказано, что при разделении исследуемых групп пациентов с идиопатическим сколиозом на подгруппы по различным

признакам (например, локализация дуги, степень величины деформации, форма искривления) шанс найти общий фактор риска увеличивается. Было проведено несколько исследований, в которых были найдены ассоциативные связи фенотипического признака и генетической аномалии в определенном локусе гена (Alden K.J. et al., 2006; Miller N.H. et al., 2006; Marosy V. et al., 2010; Clough M. et al., 2010). В данных исследованиях было обнаружено, что три локуса (5p13, 13q32 и 13q13.3) ассоциированы с кифосколиозом (кифоз $> 40^\circ$ по Cobb) в подгруппе, состоящей из семи семей (Miller N.H. et al., 2006). Еще один локус (19p13) был сцеплен с прогрессирующим течением деформации позвоночника у пациентов, имеющих сколиотическую деформацию позвоночника более 30° по Cobb (Alden K.J. et al., 2006). Два локуса (6q15-q21 и 10q23-q25.3) были сцеплены со сколиозом с тремя дугами (Marosy V. et al., 2010). Кроме того, был выделен локус (17q), ассоциированный с тяжелой формой сколиоза у пациентов мужского пола (Clough M. et al., 2010). Несмотря на то, что на популяционном уровне наследование идиопатического сколиоза ассоциировано с несколькими полиморфными вариантами генов (Tang N.L. et al., 2012; Ward K. et al., 2010; Tang Q.L. et al., 2015; Xu L. et al., 2016), в семьях с большим количеством пробандов, имеющих деформацию позвоночника, имеют место менделевские (одионочные гены) паттерны наследования, включая аутосомно-доминантную, рецессивную и X-сцепленную доминанту (Raggio C.L. et al., 2009; Sharma S., Wise C., 2010).

Интересны результаты исследований распределения заболевания по половому признаку. Группа авторов, принимая во внимание мульти- или полигенную модель наследования и преобладание прогрессирующего идиопатического сколиоза у лиц женского пола, предположили, что генетическая «нагрузка» может быть наибольшей у мужчин с данной патологией. Другими словами, мужчинам может потребоваться больше мутаций риска или мутаций с большей величиной эффекта, прежде чем у них проявится заболевание. Это явление известно как эффект Картера (Carter C.O., Evans K.A., 1969), и эти данные подтверждают эту модель в наследовании ИС

(Kruse L.M. et al., 2012). Еще одним предположением является то, что половой диморфизм в отношении идиопатического сколиоза может быть функцией генной регуляции, специфичной для пола, как это было описано для других заболеваний, таких как рак печени (Li Z. et al., 2012).

Другой причиной полового диморфизма идиопатического сколиоза считается действие эпигенетических процессов в структуре генома индивидуума, то есть изменения в геноме, которые не включают изменения в последовательности в самой цепи ДНК. Два механизма, которые относят к эпигенетике, – метилирование ДНК и модификация гистонов – могут изменить экспрессию генов и, следовательно, придать индивидууму специфический фенотип. Паттерны метилирования ДНК, как известно, варьируют между мужчинами и женщинами, что приводит к специфическому импринтингу затрагиваемых генов (Temple I.K. et al., 1991). Поскольку процессы метилирования могут приводить к фенотипическим нарушениям без изменения генетической последовательности, можно предположить, что эпигенетические процессы имеют место в патогенезе идиопатического сколиоза.

Другой уровень исследований – это популяционный анализ, примером которого служат так называемые полногеномные ассоциативные исследования (GWAS). GWAS являются одними из наиболее эффективных методов выявления генетических факторов гетерогенных генетических заболеваний и механизмов их наследования. На сегодняшний день несколько GWAS были проведены для изучения генетической природы идиопатического сколиоза (Takahashi Y. et al., 2011; Kou I. et al., 2013; Ogura Y. et al., 2015; Sharma S. et al., 2015; Zhu Z. et al., 2015, 2017).

Исследования GWAS обычно включают генотипирование длинных участков ДНК-цепи ($\geq 350\,000$ аллелей), которые могут затрагивать весь геном. Генотипы контрольной группы и группы пациентов с исследуемым заболеванием сравнивают между собой, маркируя локусы с выявленными полиморфизмами, что необходимо для дальнейшего картирования общих

локусов восприимчивости в больших когортах пациентов с идиопатическим сколиозом. В каталоге опубликованных исследований ассоциаций генома (<http://www.genome.gov/gwastudies/>) в настоящее время перечислены два исследования. В первом GWAS было генотипировано 327000 точечных нуклеотидных полиморфизмов в когорте, включающей 419 семей (всего 1122 человека) различных этнических групп, в которую в основном входили лица европеоидной расы, и три репликативные когорты. В исследуемой когорте были обнаружены точечные полиморфизмы вблизи гена *CHL1*, кодирующего близкий гомолог L1-белка, белка клеточной адгезии, участвующего в аксональных связях (Sharma S. et al., 2011), что еще раз говорит о роли неврологических изменений в патогенезе идиопатического сколиоза. Второе исследование включало когорту из 1033 человек азиатской (в основном японской) национальности и 1473 человек контрольной группы, в которой был обнаружен полиморфизм гена *LBX1* на хромосоме 10q24.1. Ген *LBX1* кодирует белок *LBX1*, участвующий в нервно-мышечной дифференцировке (Takahashi Y. et al., 2011). Эта ассоциация была впоследствии воспроизведена в других исследованиях на нескольких этнических группах с положительными результатами (Chan V. et al., 2002; Salehi L.B. et al., 2002; Miller N.H. et al., 2005; Gao X. et al., 2007; Osaka L. et al., 2008). Таким образом, *LBX1* является первым выявленным локусом восприимчивости к идиопатическому сколиозу (Liang J. et al., 2014; Liu S. et al., 2017; Nada D. et al. 2018).

Был разработан альтернативный гибридный подход, который включает в себя секвенирование всего генома с выделением определенных участков цепи ДНК (Pasaniuc B. et al., 2012). Этот метод превосходит стандартные GWAS и служит для исследования менее распространенных полиморфизмов (Jonsson T. et al., 2012; Morrison A.C. et al., 2013).

Для такого заболевания, как ИС, возможно также наличие редких вариантов в общей структуре патологии (Iyengar S.K., Elston R.C., 2009; Ng S.B. et al., 2009; Gibson G., 2011). Учитывая этот факт, в данном направлении важны исследования как в обширных когортах, так и в узких «семейных»

группах (Asimit J., Zeggini E., 2010; Antonarakis S.E. et al., 2010; Kou I. et al., 2013).

Еще одним направлением в исследовании ИС являются исследования некодирующих областей генома. Многие заболевания и синдромы, включая рак, неврологические расстройства, диабет, сердечно-сосудистые заболевания и ожирение, связаны с мутациями вне генов, кодирующих белок, то есть внутри энхансера или длинной некодирующей РНК (lncRNAs) (Lee T.I., Young R.A., 2013). Эти элементы регулируют экспрессию генов путем облегчения или ингибирования распада хроматина, иницируя транскрипцию и высвобождение РНК-полимеразы II (Pol II) (Danko C.G. et al., 2015). Многие из локусов, связанных с ИС, идентифицированные GWAS, встречаются в некодирующих областях генома, вблизи или внутри генов, а в последнее время геномные исследования продемонстрировали возможные функциональные связи между энхансерами восприимчивости к LBX1, PAX1 и ИС (Guo L. et al., 2016).

Все больше исследователей приходят к мнению, что для изучения генетической структуры идиопатического сколиоза необходимо разделить данную патологию на фенотипически гомогенные подгруппы. Так, например, наиболее часто прогрессирующее течение имеет именно правосторонний грудной сколиоз (Akbarnia G.M.B. et al., 2011; Herring J.A., 2008). В некоторых работах сообщается, что локализация основной дуги сколиотической деформации имеет бóльшую генетическую зависимость, чем степень тяжести деформации (Ward K. et al., 2010). В других исследованиях не было получено однозначных результатов, так как при разной локализации дуги деформации у пациентов наблюдалась разная степень выраженности полиморфизмов генов (Jiang J. et al., 2011). Большие генетические исследования в фенотипически гомогенных когортах должны дать ответы на вопрос об этиологии и патогенезе идиопатического сколиоза. Следовательно, подробное и стандартизированное фенотипирование существующих когорт является ключевой целью исследований ИС.

1.3. Гены фолатного цикла в оценке формирования и прогрессирования деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе

Фолатный цикл представляет собой сложный каскадный процесс, происходящий в организме человека. Этот процесс имеет большое количество ферментов-регуляторов, работа которых катализируется фолиевой кислотой и витаминами группы В. Во время каскада реакций происходит перенос метильных групп, метаболическим продуктом которых является гомоцистеин, при избыточном синтезе гомоцистеина происходит его превращение в незаменимую аминокислоту метионин. Метионин, в свою очередь, превращается в S-аденозилметионин (SAM), который в клетке является основным донором метильных групп, необходимых для синтеза и метилирования ДНК, РНК, фосфолипидов и белков, а также синтеза дофамина, серотонина, норадреналина, гуанидинацетата, глицина, мелатонина, гормонов. При нарушении метаболизма хотя бы в одном из звеньев этого каскадного процесса приводит к изменению процессов метилирования в клетках, что является пусковым моментом для развития ряда патологических состояний.

На сегодняшний день анализ нарушений обмена метионина является достаточно изученной темой, по которой опубликовано множество исследований, в том числе, посвященных и полиморфным вариантам генов фолатного цикла. Из группы генов фолатного цикла гены MTHFR, MTR, MTRR являются более функционально значимыми. Активность ферментов, кодируемых этими генами, определяет количество и качество конечных продуктов обмена (фолатов) (Вайнер А.С. с соавт., 2012; Строзенко Л.А. с соавт., 2013).

В обмене фолатов ключевую роль играет фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). Этот фермент катализирует реакцию перехода фолиевой кислоты в ее активный метаболит – 5-метилтетрагидрофолат. Последний участвует в метилировании гомоцистеина, являясь донором метильной группы (Фетисова И.Н. с соавт., 2007). Известно

около 20 мутаций гена MTHFR, которые могут вызвать тяжелую недостаточность фермента. Наиболее изученными являются несколько полиморфизмов (MTHFR 677C>T, MTHFR 1298A>C, MTHFR 482G>A, MTHFR 559G>T), которые определяют риск развития ряда мультифакторных заболеваний. Ферментативный полиморфизм (нуклеотидная замена C677T, приводящая к замене аминокислоты Ala на аминокислоту Val в 222 положении белка) вызывает аномальный обмен фолатов, в результате которого происходит повышение уровня гомоцистеина и снижение S-аденозилметионина, что ведет к аномальному метилированию ДНК (Barbosa P.R. et al., 2008). Полиморфизм 677C>T гена MTHFR вызывает снижение активности фермента MTHFR. При этом надо отметить, что гомозиготный вариант гена MTHFR (677TT) вызывает снижение активности фермента MTHFR на 70%, что приводит к гипергомоцистеинемии средней степени. У гетерозигот (677CT) активность фермента MTHFR снижается на 35%, что ведет к гипергомоцистеинемии легкой степени. Состояние гипергомоцистеинемии вызывает преждевременное поражение сосудов, является причиной развития тромбозов, увеличивает риск раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний в 3 раза, а также ведет к различным поражениям нервной системы. Патологические процессы в период развития центральной нервной системы могут опосредованно влиять на развитие позвоночного столба. Гомозиготный вариант MTHFR 677C>T, по данным статистики в Российской Федерации, составляет 10–20%, в 50% случаев наблюдается гетерозиготный генотип (Godman C.S., 2006).

Второй по частоте встречаемости нуклеотидной заменой в этом гене является A1298C, которая приводит к замене глутаминовой кислоты на аланин в регуляторном домене фермента (p.Glu429Ala). При этом компаунд-гетерозиготность по двум аллелям (T677 и C1298) сопровождается снижением активности фермента на 40–50% (Фетисова И.Н. с соавт., 2007; Гречанина Е.Я. с соавт., 2009).

Фермент метионин-синтаза (MTR) отвечает за метилирование гомоцистеина. Дефицит фермента возникает из-за мутаций в гене, кодирующем фермент, дефицита кофактора (кобаламина) или снижения активности альтернативного фермента метионин-синтазы-редуктазы, в результате чего происходит накопление гомоцистеина. Одним из ключевых патологических процессов при дефиците метионин-синтазы является развитие В₁₂-зависимой (мегалобластной) анемии. Помимо этого важная роль метионин-синтазы (MTR) заключается в обеспечении обменных процессов фолатов и гомоцистеина в нервной системе. Метионин-синтаза (MTR) является единственным ферментом нервной системы, обеспечивающим процесс реметилирования гомоцистеина в метионин. Гомоцистеин является метаболитом фолатного цикла, оказывающим нейротоксическое действие на нервную систему. Существует несколько полиморфизмов гена MTR, снижающих активность соответствующего фермента, из которых наиболее изучен MTR A2756G.

Для восстановления функциональной активности фермента MTR (метионин-синтазы) необходим фермент метионин-синтаза-редуктаза (MTRR). Гомозиготные полиморфизмы данных генов (MTR G2756G, MTRR G66G) способствуют повышению уровня гомоцистеина в структурах нервной системы и являются причиной пороков развития со стороны нервной трубки у плода, а также некоторых синдромов трисомии, в том числе синдром Дауна (Бескорвайная Т.С. с соавт., 2006; Vasco P. et al., 2003). Полиморфизм гена MTRR также ассоциирован с акушерской патологией (привычным невынашиванием беременности) и сосудистой патологией (развитием ишемической болезни сердца, склерозом коронарных сосудов, артериальной гипертензией).

Таким образом, метаболиты фолатного цикла обеспечивают функционирование ряда важнейших биологических процессов в организме: контроль уровня гомоцистеина, обеспечение стабильности геномной ДНК

(биосинтез и репарация), участие в более чем 100 реакциях метилирования белков, нейротрансмиттеров, фосфолипидов и ДНК.

Несмотря на то, что гены ферментов фолатного цикла не исследовали у больных с идиопатическим сколиозом, они отвечают за активность ферментов реакций метилирования, которые ответственны за многие ферментные превращения, включая обмен мелатонина. Учитывая тот факт, что дефицит мелатонина, а также тетрагидробиоптерина, который служит кофактором при синтезе серотонина и катехоламинов, дисбаланс которых также выявлен у больных ИС, есть основания предполагать, что группа генов фолатного цикла может быть одним из факторов риска развития и прогрессирования идиопатического сколиоза. Существует крайне мало исследований, оценивающих связь генов фолатного цикла с развитием деформации позвоночника. Одной из таких работ является исследование, проведенное М. Morningstar с соавторами, в котором ученые нашли положительные связи между полиморфизмом гена MTHFR и развитием и прогрессированием деформации позвоночника в азиатской когорте пациентов с идиопатическим сколиозом. М. Morningstar с соавторами, опираясь на данные о генах фолатного цикла, об их участии в реакциях метилирования (в т.ч. метаболизм мелатонина), а также в обмене катехоламинов, предположили участие гена MTHFR в развитии и прогрессировании деформации позвоночника у подростков (Morningstar M. et al., 2014; Morningstar M. et al., 2017). Аллель A1298C может восстанавливать тетрагидробиоптерин (BH₄), который служит кофактором для фенилаланин-гидроксилазы (ПАУ), тирозин-гидроксилазы (ТГ) и триптофан-гидроксилазы (ТПГ) (Werner E.R. et al., 2011). Эти ферменты необходимы для производства серотонина и катехоламинов.

М. Morningstar с соавторами ранее выявили дисбаланс нейротрансмиттеров в когорте пациентов с подростковым идиопатическим сколиозом по сравнению с контрольной группой детей того же возраста (Morningstar M. et al., 2013). Более того, когда дисбаланс этих нейромедиаторов был устранен, деформация позвоночника у подростков в

исследуемой группе уменьшилась по сравнению с группой контроля – пациенты с идиопатическим сколиозом, имеющие дисбаланс нейромедиаторов (Morningstar M.W. et al., 2014). Эти же авторы протестировали два полиморфизма гена MTHFR (C677T, A1298C) у 44 подростков, имеющих идиопатический сколиоз, и у 44 здоровых детей: в группе детей с ИС неблагоприятные аллели в локусах гена MTHFR C677T и MTHFR A1298C встречались в 2 раза чаще, чем в группе контроля (Morningstar M.W. et al., 2017). Ранее группа авторов сообщала о развитии тяжелой формы идиопатического сколиоза в раннем возрасте, связанной с мышечной гипотонией, вызванной тяжелым врожденным дефицитом фермента MTHFR и сложными гетерозиготными мутациями (с. 1304T>C; p.Phe435Ser и с.1539dup; p.Glu514Argfs x 24) в гене MTHFR (Munoz T. et al., 2015).

1.4. Анатомические и пространственные изменения позвонков при идиопатическом сколиозе

Есть исследования, в которых говорится, что структура идиопатического сколиоза является гетерогенной. Так, например, наиболее часто прогрессирующее течение имеет сколиоз грудной локализации, чаще всего грудная дуга является правосторонней (Herring J.A., 2008; Akbarnia G.M.B., 2011). Гетерогенность идиопатического сколиоза приводит к поиску анатомо-антропометрических и пространственных особенностей каждого типа деформации, а также к разным подходам к коррекции деформации (Виссарионов С.В., 2013).

Исследования анатомо-антропометрических показателей костной структуры позвонков проводились параллельно с внедрением в вертебрологию методики транспедикулярной фиксации деформации позвоночника.

В 1990-х годах S.I. Suk с соавторами (1995) описали новый подход к коррекции деформаций позвоночника при сколиозе с использованием поsegmentной транспедикулярной фиксации, после чего эта методика хорошо

зарекомендовала себя и используется и в настоящее время (Виссарионов С.В. с соавт., 2013; Васюра А.С. с соавт., 2011; Yilmaz G. с соавт., 2012).

В настоящее время накоплен большой массив результатов исследований, направленных на изучение анатомо-антропометрических параметров костных структур позвонков на протяжении основной дуги искривления. Результаты этих исследований учитываются при применении методики транспедикулярной фиксации. Была изучена патологическая анатомия костных структур позвонков, входящих в дугу деформации, определены важные параметры и ориентиры для проведения транспедикулярных элементов, такие как точка введения винта и длина винтового пути (Zindrick M.R. et al., 1987; Krag M.H. et al., 1988; Panjabi M.M. et al., 1991; Vaccaro A.R. et al., 1995).

Исследования (КТ и МРТ) проводились как на кадаверном материале, так и у пациентов со сколиозом с помощью визуализирующих методик (Catan H. et al., 2007). Детально были изучены корни дуг позвонков, их ширина и высота, углы ангуляции корней дуг, оценена ротация самого позвонка в дуге деформации (Aaro S., Dahlborn M., 1981; Zindrick M.R. et al., 1987; Krag M.H. et al., 1988; Но E.K.W. et al., 1993; Krismer M. et al., 1999). Безусловно, большинство исследований направлено на изучение анатомо-антропометрических параметров тел позвонков у пациентов старшей возрастной группы, но на данном этапе развития методологии транспедикулярной фиксации достаточно много исследований проведено и у детей (Виссарионов С.В., 2006; Кулешов А.А., 2010; Рубашкин С.А., 2008; Соболев А.В., 2015; Liljenqvist U.R. et al., 2000; Davis C.M. et al., 2017).

При изучении параметров позвонков, необходимых для корректной установки транспедикулярного элемента, были определены анатомо-антропометрические характеристики позвонков разных отделов позвоночника, найдены отличия анатомических параметров позвонков между различными отделами позвоночника, а также в разных популяциях в зависимости от национальности (Panjabi M.M. et al., 1991; Vaccaro A.R. et al.,

1995; Liljenqvist U.R. et al., 2000; Tan S.H. et al., 2004; Datir S.P., Mitra S.R., 2004).

В ходе исследований было установлено, что в японской и индийской популяциях ширина ножек корней дуг меньше, чем у европейцев (Takeshita K., Maruyama T., 2009; Upendra B., Meena D., 2010). Есть исследования, которые доказывают, что существует разница в анатомо-антропометрических параметрах дуг позвонков по вогнутой и выпуклой сторонах деформации позвоночника, а наиболее выражены эти изменения на вершине сколиотической дуги (Кокушин Д.Н., Виссарионов С.В., 2016; Davis C.M. et al., 2017). Позвонки поясничного отдела позвоночника имеют бóльшие величины параметров основания дуг позвонков по сравнению с грудным отделом (Zindrick M.R., et al., 2000). Помимо этого, другие авторы отмечают, что чем больше величина дуги деформации, тем более выражены изменения анатомо-антропометрических характеристик параметров позвонков (Gang C. et al., 2012).

В последние годы появились новые методы исследований, позволяющие более четко визуализировать костные структуры тел позвонков на протяжении основной дуги искривления у детей с идиопатическим сколиозом, такие как навигационные 3D-КТ-установки. Это помогает проводить оценку анатомо-антропометрических параметров оснований дуг позвонков, входящих в дугу искривления, для правильной и корректной установки транспедикулярного элемента как с целью предоперационной подготовки, так и во время хирургического вмешательства (Kuraishi S. et al., 2016; Zhang W. et al., 2017), а также более детально изучить анатомо-антропометрические характеристики костных структур тел позвонков.

Резюме

Генетические исследования этиопатогенеза идиопатического сколиоза в настоящее время не дали окончательного ответа на вопрос о природе данной патологии. Множество теорий о полиморфизме генов как

предрасположенности к развитию деформации позвоночника не подтверждены. В доступной литературе большинство исследований генетической структуры идиопатического сколиоза проведены на фенотипически гетерогенных выборках пациентов. В настоящее время отсутствуют исследования, оценивающие взаимосвязь между развитием деформации позвоночника и параметрами костных структур позвонков у детей с идиопатическим сколиозом. В доступной литературе нет работ, посвященных анализу анатомо-антропометрических параметров костных структур позвонков для каждого типа искривления позвоночника. Кроме того, в настоящее время отсутствуют исследования, которые оценивали бы выраженность полиморфизмов генов фолатного цикла и анатомо-антропометрических параметров костных структур позвонков у детей с идиопатическим сколиозом.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Планирование исследования

Настоящее исследование проведено на базе отделения патологии позвоночника с палатами по нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России с 2016 по 2019 год.

Исследование включало пациентов с различными типами идиопатического сколиоза по классификации L. Lenke в возрасте от 14 до 18 лет. Основная группа исследования состояла из 192 детей с идиопатическим сколиозом III и IV степеней по В.Д. Чаклину. В контрольную группу вошли 110 здоровых детей в возрасте от 16 до 18 лет с завершенным ростом и не имеющие ортопедической патологии.

Исследование состояло из трех последовательных этапов (рис. 1).

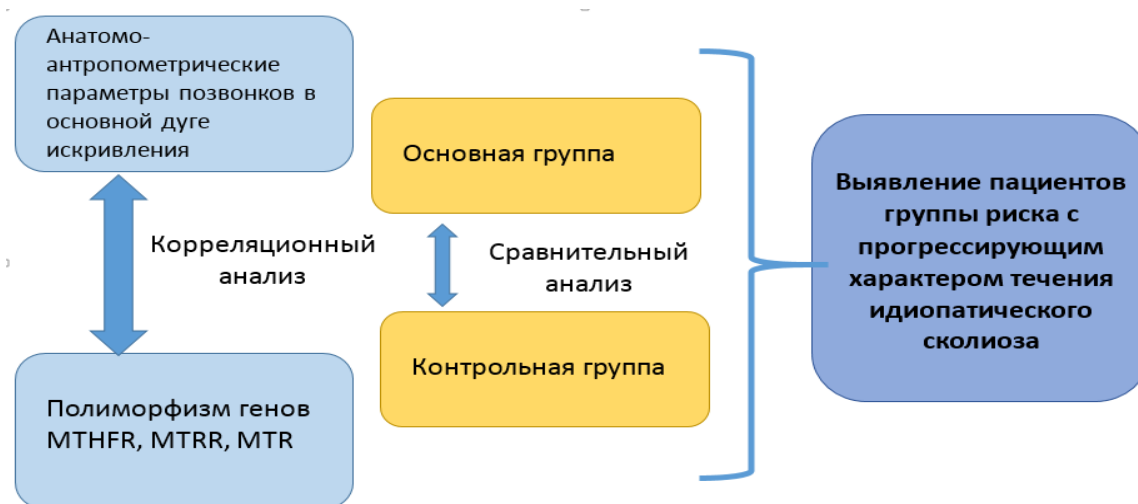


Рисунок 1. Схема этапов исследования

Первый этап работы представлял собой оценку анатомо-антропометрических особенностей костных структур позвонков в основной дуге искривления по результатам данных лучевого обследования пациентов с идиопатическим сколиозом тяжелой степени. Данный этап исследования

состоял из нескольких взаимосвязанных частей: у детей и их представителей осуществляли сбор анамнеза, затем осуществляли рентгенологическое исследование, заключающееся в выполнении рентгенограмм позвоночника в прямой и боковой проекциях в положении стоя и функциональных снимков (в положении максимальных боковых наклонов вправо и влево – «bending-test»). Функциональные рентгенограммы осуществляли с целью определения структуральности дуг искривления. Кроме того, у всех детей выполняли компьютерную томографию искривленного отдела позвоночного столба. Результаты этого исследования импортировали в систему активной оптической 3D-КТ навигации, оснащенной программным обеспечением SpineMap 3D. В навигационной установке проводили измерение анатомо-антропометрических параметров костных структур позвонков у детей с идиопатическим сколиозом. Такая методика исследования давала возможность оценить параметры костных структур деформированных позвонков на протяжении дуг искривления наиболее корректным способом.

Второй этап работы выполняли в молекулярно-генетической лаборатории ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России. При помощи метода полимеразной цепной реакции исследовали полиморфизм генов фолатного цикла (MTHFR, MTRR, MTR) ДНК пациентов с идиопатическим сколиозом и здоровых детей, выделенной из лейкоцитов периферической крови.

Третьим этапом проводили сравнительный анализ результатов молекулярно-генетического исследования в группах здоровых детей и пациентов с тяжелыми формами идиопатического сколиоза. Кроме того, выявляли взаимосвязь между показателями анатомо-антропометрических особенностей позвонков в основной дуге деформации и результатами молекулярно-генетического исследования генов фолатного цикла (полиморфизмы генов) у пациентов с идиопатическим сколиозом. Обработку полученных данных и сравнительную оценку результатов проводили в

программной среде STATISTICA 10 (StatSoft, Inc.), а также с помощью калькуляторов медицинской статистики.

В результате выполненного исследования выявлены пациенты группы риска с прогрессирующим характером течения искривления позвоночного столба для определения тактики ведения пациентов с идиопатическим сколиозом согласно предполагаемой форме течения деформации.

2.2. Характеристика клинических групп

Анализ результатов обследования 192 пациентов с III и IV степенями идиопатического сколиоза, а также 110 здоровых детей контрольной группы легли в основу исследования. Объектом явились результаты обследования детей с тяжелыми формами идиопатического сколиоза. Всего за период с 2016 по 2019 год клиническое и молекулярно-генетическое обследования проведены у 192 детей с прогрессирующим вариантом течения идиопатического сколиоза в возрасте от 14 до 18 лет. Среди обследованных 160 девочек и 32 мальчика.

Для отбора пациентов в исследование были разработаны критерии включения и исключения:

Критерии включения:

1. Возраст пациентов от 14 до 18 лет.
2. Идиопатический сколиоз, диагностированный на основании клинических и рентгенологических критериев согласно Международной классификации болезней 10 выпуска (МКБ-10).
3. Отсутствие сопутствующей патологии (нейрофиброматоз, нейромышечные и генетические заболевания, ДЦП).
4. Костный возраст по тесту Риссера 4–5 баллов.
5. Отсутствие неврологических нарушений со стороны верхних и нижних конечностей.
6. Отсутствие аномалии развития позвоночного канала и спинного мозга.

7. Согласие представителей пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Возраст пациентов до 14 и старше 18 лет.
2. Деформации позвоночника при других заболеваниях (врожденные деформации, диспластический сколиоз, деформации на фоне системных и генетических заболеваний).
3. Наличие неврологических нарушений у пациентов с идиопатическим сколиозом.
4. Наличие аномалии развития позвоночного канала и спинного мозга.
5. Отсутствие согласия представителей пациентов на участие в исследовании.

Все пациенты были разделены на группы в соответствии с классификацией L. Lenke: I тип – 69 детей, III тип – 48, V тип – 42, VI тип – 33. Дети с II и IV типами деформации встречались редко, поэтому в группу исследования не вошли. Для проведения анатомо-антропометрического исследования из каждой группы были выбраны дети с близкими ростовесовыми показателями для чистоты выборки. Таким образом, были сформированы 4 группы сравнения с примерно одинаковым количеством детей в каждой группе. Первую группу (тип Lenke I) составили 25 человек; вторую (тип Lenke III) – 23 ребенка; третью (тип Lenke V) – 23; четвертую (тип Lenke VI) – 20 детей.

Классификация L. Lenke охватывает все типы деформаций при идиопатическом сколиозе, позволяет оценивать позвоночный столб как во фронтальной, так и в сагиттальной плоскостях и является основой для определения тактики лечения пациента. Согласно классификации L. Lenke выделяют следующие варианты деформаций.

Деформация I типа – основная грудная дуга структуральная, а верхнегрудное или поясничное (грудопоясничное) противоискривление неструктуральное.

Деформация II типа – две грудных структуральных дуги, а поясничное (грудопоясничное) противоискривление – неструктуральное.

Деформация III типа – две структуральных дуги: первичная грудная и поясничная (грудопоясничная), верхнегрудное противоискривление неструктуральное; грудная дуга больше, равна или меньше поясничной (грудопоясничной) не более чем на 5°.

Деформация IV типа – три структуральные дуги: две грудных и поясничная (грудопоясничная), при этом любая из двух последних может быть первичной.

Деформация V типа – структуральная поясничная (грудопоясничная), более проксимально расположенные дуги неструктуральные.

Деформация VI типа: основная дуга – поясничная (грудопоясничная), как минимум на 5° больше грудной дуги, причем обе – структуральные; проксимальное верхнегрудное противоискривление – неструктуральное.

У детей с идиопатическим сколиозом проведено молекулярно-генетическое исследование. Среди генов, выбранных для исследования, отобраны гены, контролирующие синтез ферментов фолатного обмена. Исследовали полиморфные варианты генов ключевых ферментов обмена фолатов, из которых генами-кандидатами были выбраны 3 из 6 генов фолатного цикла, их полиморфные варианты: MTHFR 677 C>T (rs 1801133), MTHFR 1298 A>C (rs 1801131), MTR 2756 A>G (rs 1805087), MTRR 66 A>G (rs 1801394). Проведение анализа этих генов обусловлено следующими факторами. Известно, что у больных идиопатическим сколиозом наблюдается дефицит мелатонина, а также тетрагидробиоптерина, служащего кофактором при синтезе серотонина и катехоламинов, дисбаланс которых выявлен у больных идиопатическим сколиозом. Все это позволяет говорить о том, что мутации в генах фолатного цикла и, как следствие, нарушение фолатного обмена, может являться одним из этиологических факторов возникновения и развития идиопатического сколиоза.

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили образцы ДНК детей с тяжелыми формами идиопатического сколиоза, выделенные из лейкоцитов периферической крови. Для сравнения распределения частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов была сформирована контрольная группа, которая состояла из 110 здоровых детей в возрасте от 16 до 18 лет, с завершенным костным ростом (тест Риссера 4–5 баллов), не имеющих ортопедической патологии и деформации позвоночника.

2.3. Методы исследования

Диссертационная работа включала следующие методы исследования: клинический, лучевой (рентгенологический и компьютерно-томографический), магнитно-резонансная томография, молекулярно-генетический, статистический, которые позволили оценить характер течения деформации позвоночника у детей с идиопатическим сколиозом.

2.3.1. Клинический метод исследования

Клинический метод заключается в осмотре больного, определении характера и выраженности деформации. Из анамнеза у ребенка выясняли, кем и когда была впервые замечена деформация позвоночника, время обращения к специалисту, проводилось ли лечение и какое, был ли эффект от проводимого лечения. При осмотре пациента с идиопатическим сколиозом оценивали: баланс туловища, положение надплечий, симметричность углов талии, перекос таза, положение углов лопаток, ось позвоночника, выполняли тест Адамса для оценки высоты реберного гребня.

2.3.2. Лучевые методы исследования

Лучевой метод включал выполнение рентгенограмм позвоночника, компьютерных томограмм и оценку анатомо-антропометрических параметров костных структур позвонков, входящих в основную дугу деформации

позвоночника, с использованием программного обеспечения Spine Map 3D компьютерной навигационной станции.

2.3.2.1. Рентгенологический метод исследования

Пациентам с идиопатическим сколиозом выполняли рентгенограммы позвоночника в двух стандартных проекциях в положении стоя (в прямой и боковой), полностью захватывали грудной и поясничный отделы позвоночника. По рентгенограммам оценивали величину деформации основной дуги искривления по Cobb во фронтальной и сагиттальной плоскостях, определяли тип деформации по локализации вершины основной дуги искривления (рис. 2).

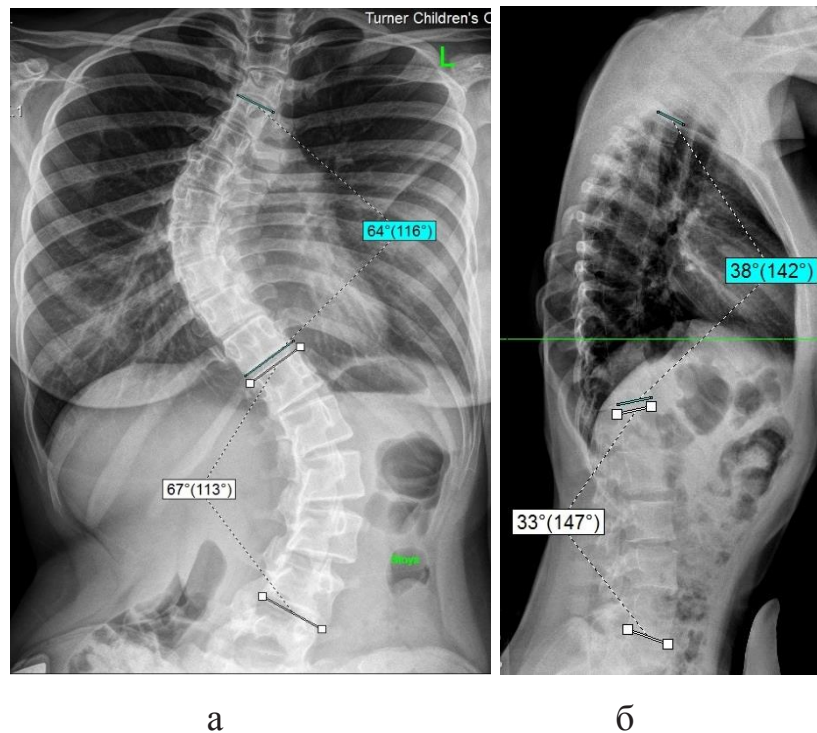


Рисунок 2. Измерение величины сколиотических дуг по методу Cobb (а); измерение величины грудного кифоза и поясничного лордоза по методу Cobb (б)

Кроме того, выполняли функциональные рентгенограммы (в положении максимальных боковых наклонов вправо и влево – «bending-test») с целью определения и оценки структуральности дуг (рис. 3).

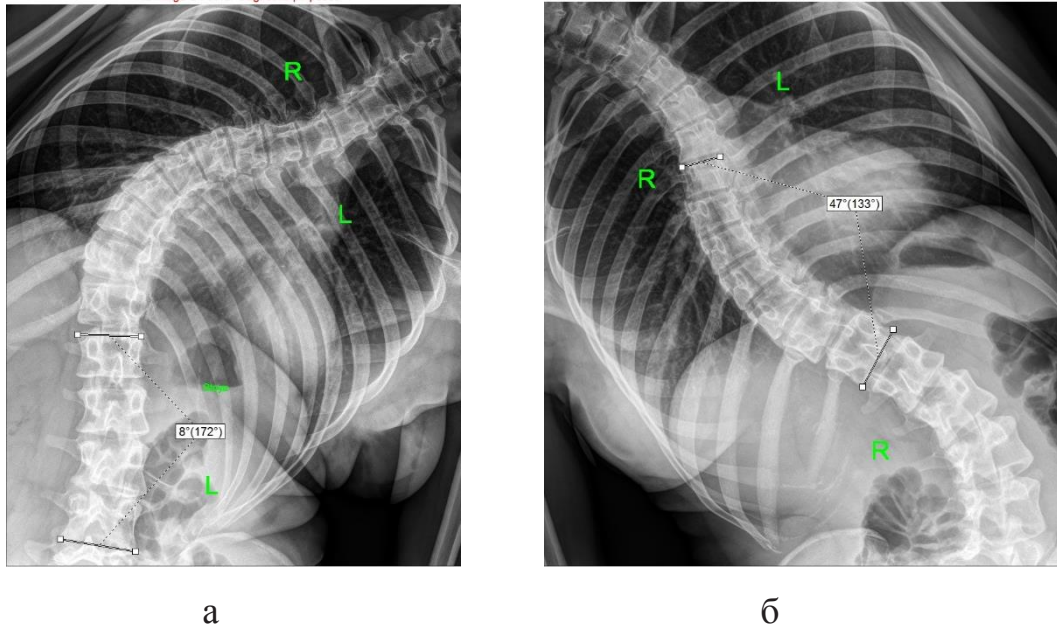


Рисунок 3. Функциональные рентгенограммы. Оценка структуральности дуг:
а – наклон влево; б – наклон вправо

2.3.2.2. Мультиспиральная компьютерная томография

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) выполнялась на компьютерном томографе «Brilliance СТ64» (Philips, США). Всем детям с прогрессирующей формой идиопатического сколиоза проводили стандартное обследование, включающее МСКТ деформированного сегмента позвоночника. МСКТ выполняли от уровня Th1 до S1 позвонков с соблюдением следующих параметров сканирования: аксиальная проекция, угол Джентри – 0° , толщина срезов постоянная и равна 1,0 мм, размер матрицы 512 x 512 пикселей.

Для оценки анатомо-антропометрических особенностей позвонков в дуге искривления КТ-сканы импортировали в программу SpineMap 3D системы активной оптической 3D-КТ-навигации. По импортированным данным КТ измеряли величину основной дуги искривления по методике Cobb. После этого из массива слайсов программа SpineMap 3D строила трехмерную модель позвоночника, что позволяло выбрать необходимую плоскость сечения в пространстве для оценки костных структур позвонков. Для каждого позвонка, входящего в дугу искривления, выбирали свою плоскость в пространстве так,

чтобы он был расположен ровно относительно трех взаимно перпендикулярных плоскостей, а не относительно плоскости оси позвоночника. Соблюдение этих условий позволяло наиболее точно измерить анатомические параметры костных структур позвонков, входящих в дугу искривления. После этого осуществляли измерение высоты и ширины оснований корней дуг каждого позвонка на протяжении вершины основной дуги деформации (рис. 4, 5). Измерение параметров корней дуг позвонков проводили по внешним границам их костной структуры.

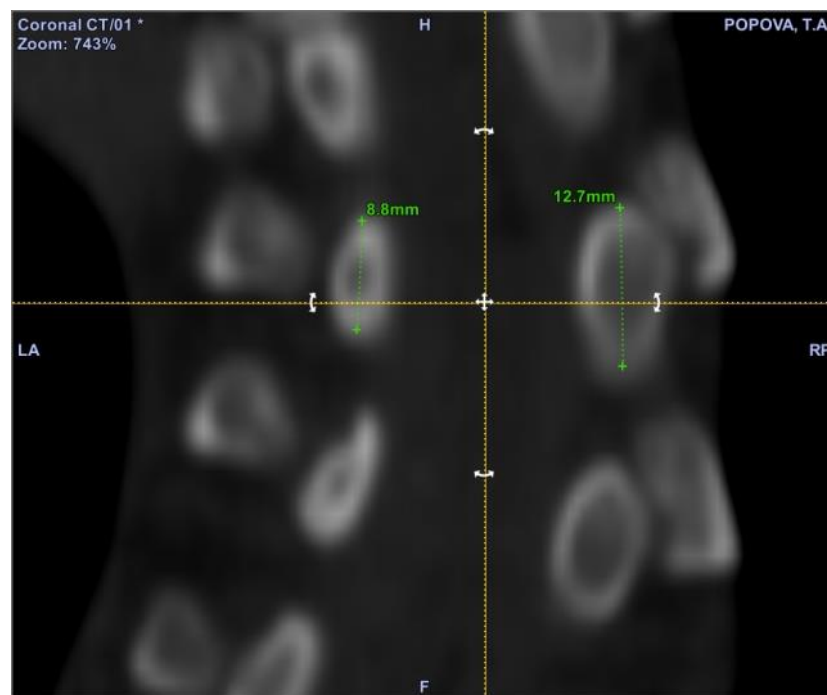


Рисунок 4. Измерение высоты корней дуг позвонков

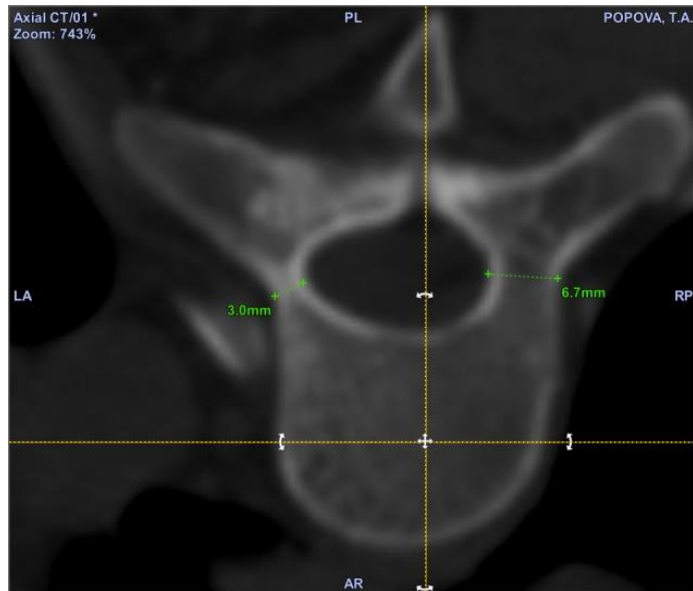


Рисунок 5. Измерение ширины корней дуг позвонков

Полученные данные измерений фиксировали и заносили в специальные таблицы для каждого пациента (табл. 1).

Таблица 1

Таблица для внесения показатели ширины и высоты основания дуг позвонков у пациентов с идиопатическим сколиозом

| Позвонок | Слева | | Справа | |
|----------|----------|-----------|----------|-----------|
| | trdL, мм | lngdL, мм | trdR, мм | lngdR, мм |
| Th2 | | | | |
| Th3 | | | | |
| Th4 | | | | |
| Th5 | | | | |
| Th6 | | | | |
| Th7 | | | | |
| Th8 | | | | |
| Th9 | | | | |
| Th10 | | | | |
| Th11 | | | | |
| Th12 | | | | |
| L1 | | | | |
| L2 | | | | |
| L3 | | | | |
| L4 | | | | |
| L5 | | | | |

Кроме оценки основной величины дуги деформации, а также ширины и высоты оснований корней дуг позвонков на ее вершине, измеряли величину ротации апикального позвонка (РАП) (рис. 6).

С целью определения ротации апикального позвонка с помощью навигационной станции использовали разработанный способ, заключающийся в измерении угла между двумя линиями, одну из которых проводили через точку на основании остистого отростка и через точку на переднем крае середины тела позвонка, а вторую – перпендикулярно к горизонтальной плоскости стола (патент РФ № 25870035 от 19.05.2016).

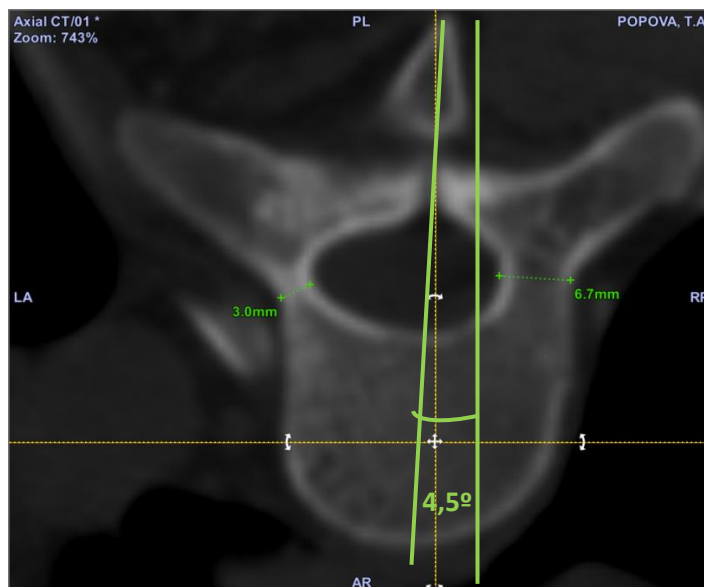


Рисунок 6. Измерение ротации апикального позвонка (РАП)

Вычисляли площадь (S) основания дуг путем произведения значений ширины на высоту. Значения ширины (trd) и высоты ($lngd$) основания дуг позвонков и их площадей формировали в виде среднего и стандартного отклонения.

Для выявления закономерностей сколиотического процесса были вычислены следующие коэффициенты: коэффициент асимметрии ширины основания дуг позвонка (KA_{trd}), который определяли как отношение $trdR$ к $trdL$; коэффициент асимметрии высоты основания дуг позвонка (KA_{lng}),

равный отношению IngdR к IngdL ; коэффициент асимметрии площадей основания дуг позвонка (KAS) отношение SR к SL .

2.3.3. Магнитно-резонансная томография

Исследование проводили на аппарате «Philips Panorama HFO 1,0 TE» (Голландия). Для исключения аномалий развития позвоночного канала и спинного мозга выполняли магнитно-резонансную томографию краниовертебральной области, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника. При наличии интраканальной патологии пациентов исключали из исследования.

2.3.4. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*

2.3.4.1. Выделение ДНК из биоматериала

Биологическим материалом для молекулярно-генетического исследования являлась периферическая венозная кровь 192 детей с идиопатическим сколиозом и 110 детей группы контроля. Производили забор 3 мл крови из локтевой вены в пробирку объемом 6 мл (BD Vacutainer), в которой находился 1 мл раствора этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) на антикоагулянтном изотоническом растворе pH 7,35. Осуществляли перемешивание крови в пробирках 2-3-кратным переворачиванием. Далее пробирки ставили в холодильник с температурой -70°C для хранения перед проведением молекулярно-генетического исследования.

После этого геномную ДНК выделяли из цельнозамороженной крови и проводили молекулярно-генетический анализ в генетической лаборатории клинко-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России.

2.3.4.2. Выделение геномной ДНК

Геномную ДНК выделяли из цельной крови, хранившейся в холодильнике при температуре -70° , с использованием набора «РИБО-сорб» (Интерлабсервис, Россия) в соответствии с рекомендациями изготовителя.

Перед началом работы все пробирки, которые использовали для генетического анализа, маркировали, в том числе пробирку контроля. Для удобства нами был составлен список пациентов, где каждой фамилии присваивался номер, который указывался на пробирке. Лизирующий раствор и раствор для отмывки № 1 набора «РИБО-сорб», хранившиеся при температуре от 2° до 8°C , прогревали до температуры $60\text{--}65^{\circ}\text{C}$, до полного растворения кристаллов этих растворов.

После этого брали 24 пробирки, включая пробирку контроля, для выделения ДНК и проведения генетического анализа методом ПЦР. В каждую пробирку добавляли по 450 мкл лизирующего раствора. Для контроля чистоты выделения использовали отрицательный контрольный образец (ОКО), который представляет собой специальный раствор из набора «РИБО-сорб», заведомо не содержащий нуклеиновых кислот. В пробирку отрицательного контроля (ОК) к лизирующему раствору добавляли 100 мкл ОКО. В остальные пробирки добавляли по 100 мкл исследуемой периферической крови (пробы), используя наконечники с аэрозольным барьером. После этого все пробирки плотно закрывали и тщательно перемешивали на вортексе (специальный прибор для перемешивания различных по плотности растворов до гомогенного состояния) и проводили центрифугирование в течение 5 сек при 5000 об/мин на микроцентрифуге с целью удаления капель с внутренней поверхности крышки пробирки.

Следующий этап включал добавление специального сорбента, входящего в набор «РИБО-сорб», который необходим для связывания ДНК из исследуемых проб. Перед применением сорбент тщательно перемешивали на вортексе и добавляли его по 25 мкл в пробирки со всеми пробами, включая пробирку отрицательного контроля (ОКО). После этого все пробирки с

подготовленными пробами перемешивали на вортексе, оставляя их на штативе в течение 1 мин, после чего еще раз перемешивали и окончательно устанавливали на штатив в течение 5 мин.

По окончании времени экспозиции все пробирки еще раз центрифугировали со скоростью 10000 об/мин в течение 30 сек на микроцентрифуге, удаляли надосадочную жидкость, используя вакуумный отсасыватель с отдельным наконечником для каждой пробы.

После этого проводили 4 последовательные отмывки. Первая отмывка включала добавление в каждую пробирку по 400 мкл раствора для отмывки № 1. Второй и третий этапы отмывки включали добавление в каждую пробирку по 500 мкл раствора для отмывки № 2 и 3. При проведении последнего этапа отмывки в каждую пробирку добавляли по 400 мкл раствора для отмывки № 4. После каждого этапа отмывки пробирки тщательно перемешивали на вортексе до равномерного распределения сорбента, добавленного на начальных этапах исследования, центрифугировали на протяжении 30 сек со скоростью 10000 об/мин на микроцентрифуге. После четвертой отмывки полностью удаляли надосадочную жидкость из каждой пробирки, используя вакуумный отсасыватель со сменными наконечниками, не затрагивая сорбент, содержащий ДНК.

После этого пробирки с открытыми крышками помещали в термостат при температуре 60°C на 12–15 мин для подсушивания сорбента. На последнем этапе в пробирки с сорбентом добавляли по 50 мкл РНК-буфера, используя наконечник с аэрозольным барьером, перемешивали на вортексе и помещали в термостат при температуре 60°C на 2–3 мин. После этого этапа пробирки снова перемешивали на вортексе и центрифугировали на максимальных оборотах микроцентрифуги (12000–13000 об/мин) на протяжении 1 мин. В результате проведения всех этапов подготовки надосадочная жидкость содержала очищенные РНК и ДНК, которые в дальнейшем использовали для постановки ПЦР-амплификации.

2.3.4.3. Проведение полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

В рамках настоящего исследования проводили генотипирование образцов ДНК по четырем полиморфизмам (SNP-маркеры) трех генов: *MTHFR* 677 C>T (rs 1801133), *MTHFR* 1298 A>C (rs 1801131), *MTR* 2756 A>G (rs 1805087), *MTRR* 66 A>G (rs 1801394). Анализ генетических полиморфизмов осуществляли методом ПЦР в режиме реального времени (Real-time ПЦР) на анализаторе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA) с помощью коммерческих наборов реагентов “SNP-Скрин” (Синтол, Россия) для определения однонуклеотидных полиморфизмов ДНК. Особенность метода Real-time ПЦР является мониторинг и количественный анализ накопления продуктов полимеразной цепной реакции, а также автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов. Использование пары аллель-специфичных зондов из наборов "SNP-Скрин" позволило отдельно детектировать продукты Real-time ПЦР на двух каналах флуоресценции (Fam и Hex).

Метод ПЦР в режиме реального времени включал в себя два этапа. Первый этап – денатурация. На этом этапе под действием высоких температур двойная спираль ДНК «расплетается» и образуются две одноцепочечные молекулы. Этот процесс реализуется путем нагрева реакционной смеси в течение 3 минут до 95°C. Второй этап – отжиг, который представлял собой присоединение праймеров к одноцепочечной ДНК-мишени (праймер – это олигонуклеотид, комплементарный ДНК-мишени, который служит затравкой, необходимой для инициации синтеза новой цепи с помощью Taq-полимеразы). В соответствии с правилом комплементарности Чаргаффа происходил отжиг праймеров, после которого Taq-полимераза добавляет последовательно к 3'-концу праймера нуклеотиды, комплементарные матричной цепи. Помимо праймеров, комплементарных участку, содержащему исследуемый ген, в реакционной смеси присутствуют дополнительные зонды, комплементарные внутреннему участку гена

(мутантному аллелю и аллелю дикого типа). ДНК-зонд — фрагмент ДНК, меченный тем или иным образом и использующийся для гибридизации со специфическим участком молекулы ДНК. На 5'-конце зонда располагается специальная метка, испускающая флуоресценцию, на 3'-конце присоединен гаситель флуоресценции.

Перед реакцией ПЦР проводили подготовку. Пробирки объемом 0,2 мл с исследуемым образцом, отрицательным контрольным образцом («К-») и положительным контрольным образцом («К+») маркировали для амплификации.

Затем для проведения Real-time ПЦР готовили смесь из реагентов набора «SNP-Скрин». В состав набора входили реакционная смесь, разбавитель, Taq-полимераза, положительные контрольные образцы (ПКО): ПКО1 – аллель дикого типа, ПКО2 – гетерозиготный образец, ПКО3 – аллель мутантного типа, отрицательный контрольный образец (ОКО), не содержащий нуклеиновых кислот. Необходимый объем реагентов ПЦР-смеси рассчитывали, исходя из количества исследуемых образцов с учетом всех контролей. Смесь на одну пробу содержала 10 мкл реакционной смеси, 10 мкл разбавителя, 0,5 мкл Taq-полимеразы. По 20 мкл ПЦР-смеси вносили в промаркированные пробирки. Далее в каждую пробирку добавляли по 5 мкл контрольных и исследуемых образцов. Для предотвращения контаминации перед внесением образцов открывали крышку только той пробирки, в которую вносили данный образец, и закрывали ее перед внесением следующего. Препараты ДНК вносили наконечниками с фильтром. Рабочий объем Real-time ПЦР – 25 мкл. Пробирки помещали в анализатор в соответствии с протоколом исследования.

Real-time ПЦР проводили с двухшаговой программой, состоящей из следующих циклов: денатурация при температуре 95°C – 3 мин, далее 40 циклов термоциклирования, включающих денатурацию при температуре 95°C в течение 15 сек, отжиг праймеров при температуре 63°C в течение 40 сек. Регистрацию флуоресцентного сигнала специфического продукта

амплификации проводили при 63°C на канале HEX. Результаты отображались на экране монитора компьютера в виде графика зависимости интенсивности сигнала флуоресценции от номера цикла реакции (рис. 7). Определение генотипов проводили по кинетическим кривым амплификации в автоматическом режиме с использованием программного обеспечения "CFX96".

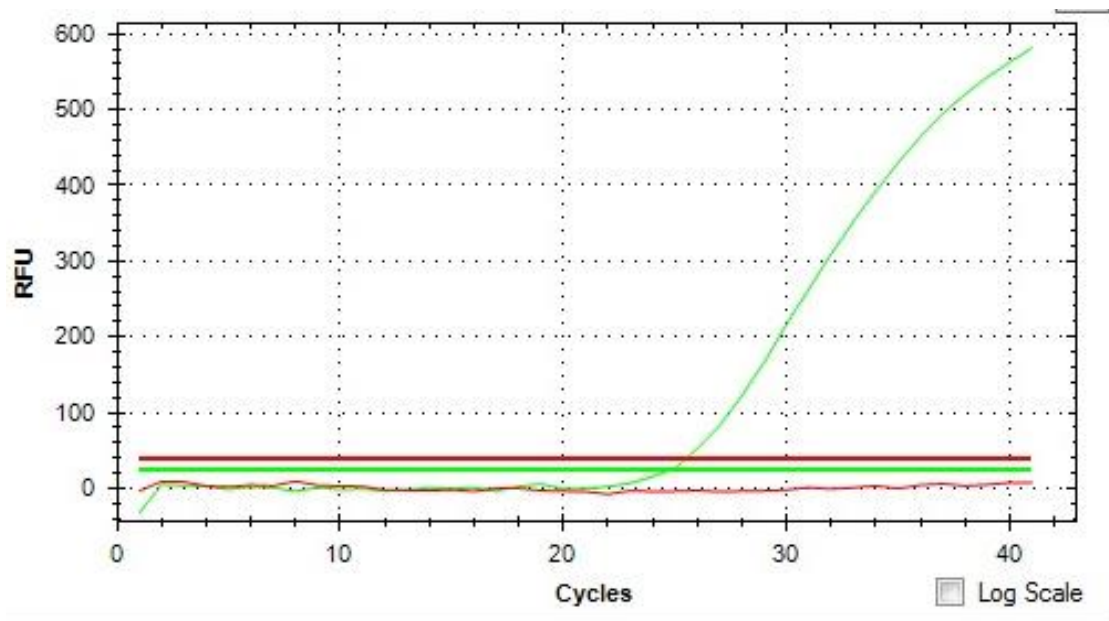


Рисунок 7. График зависимости интенсивности сигнала флуоресценции от номера цикла реакции на примере аллеля дикого типа

2.3.5. Статистический метод исследования

Статистическую обработку результатов исследования анатомо-антропометрических показателей проводили в программной среде STATISTICA 10 (StatSoft, Inc.).

Описательные статистики были вычислены для сопоставления всех исследуемых анатомо-антропометрических характеристик позвонков и различных коэффициентов асимметрии. С помощью диаграмм Тьюки были выявлены закономерности и связи между признаками, с этой же целью

применен метод корреляционного анализа (метод корреляционных плеяд В.П. Терентьева).

Статистическая обработка данных молекулярно-генетического исследования произведена с помощью онлайн калькуляторов медицинской статистики (<http://medstatistic.ru>). Использовали равновесие Харди-Вайнберга для оценки соответствия распределения генотипов по изученным полиморфизмам и критерий χ^2 Пирсона для сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов по тем же полиморфизмам в группах пациентов с идиопатическим сколиозом, а также в группе здоровых детей. Для определения генетической предрасположенности при таком многофакторном заболевании, как идиопатический сколиоз, использовали показатель отношения шансов (OR – odds ratio). Значение данного показателя представляет собой отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе, или во сколько раз вероятность оказаться в группе «случай» (больные) отличается от вероятности оказаться в группе «контроль» (здоровые) для носителя определенного генотипа (аллеля) по изученным полиморфизмам. По OR можно судить о наличии связи данного генотипа с риском развития заболевания. OR=1 свидетельствует об отсутствии связи данного генотипа с риском развития заболевания; OR>1 означает повышенный риск развития заболевания; OR<1 – отрицательная ассоциация ДНК-маркёра с развитием патологии. Для OR рассчитывался доверительный интервал (CI) при 95% уровне значимости.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО И ЛУЧЕВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА

3.1. Жалобы, анамнез и клиническое обследование

Все пациенты с идиопатическим сколиозом предъявляли жалобы на искривление позвоночного столба, деформацию грудной клетки, асимметрию надплечий и треугольников талии. Некоторые дети (74 ребенка – 39%) отмечали наличие болевого синдрома в зоне локализации основной дуги искривления без иррадиации в другие области, возникающего после длительных статических и физических нагрузок, например, длительного нахождения в положении сидя на уроках в школе. Семь детей из них вынуждены были уйти на домашнее обучение, так как не могли провести полноценный день в школе из-за выраженного и нарастающего болевого синдрома.

Все 100% детей и их представителей отмечали начало возникновения деформации позвоночника в возрасте от 11 до 13 лет. По месту жительства всем детям с начальными формами идиопатического сколиоза было назначено комплексное консервативное лечение, которое включало: лечебную физкультуру, направленную на укрепление мышц спины и брюшного пресса; массаж спины; физиотерапевтические процедуры; плавание. Некоторым детям (30%) было рекомендовано ношение жесткого функционально-корректирующего корсета. Несмотря на проводимое лечение, все пациенты и их родители отмечали бурное прогрессирование деформации, особенно в период полового созревания. При осмотре обращала на себя внимание сама деформация – искривление оси позвоночника (рис. 8). Это выражалось в асимметрии положения надплечий, треугольников талии, стояния лопаток, перекосе таза, нарушении баланса туловища. При тесте Адамса определялся

реберный гипс высотой от 7 до 12 см в грудном отделе и/или асимметрия паравертебральных мышц в поясничном отделе.



а

б

в

Рисунок 8. Внешний вид пациентки с идиопатическим сколиозом:
а – вид спереди, б – вид сбоку, в – вид сзади

3.2. Результаты лучевого метода обследования

Дети со сколиозом типа Lenke I имели правостороннюю грудную сколиотическую дугу с величиной искривления от 35° до 143° по Cobb, в среднем – 81° . Угол РАП имел значение от $9,30$ до $40,20^\circ$ (среднее – $21,09^\circ$).

У детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke III проводили измерение двух структуральных дуг – грудной и поясничной. Величина грудной дуги составила от 49° до 104° по Cobb (в среднем 83°), величина поясничной дуги – от 41 до 108° по Cobb (в среднем 72°). Угол РАП грудной дуги колебался в пределах от $6,7$ до 41° (среднее – $21,15^\circ$), поясничной дуги – от $15,70$ до $35,80^\circ$ (среднее – $25,46^\circ$) соответственно.

У детей со сколиозом V типа по Lenke измеряли угол деформации поясничной или грудопоясничной дуги искривления, который составил от 40

до 104° по Cobb (в среднем 82°). Угол РАП колебался от $17,70$ до $50,50^\circ$ (среднее – $34,60^\circ$).

В четвертой группе пациентов у детей с идиопатическим сколиозом типа LenkeVI измеряли величину грудной дуги, которая составила от 34 до 81° (в среднем – 64°) и величину поясничной дуги – от 47 до 103° (среднее значение - 80°). Угол РАП деформации грудного отдела составил от $4,50$ до $23,70^\circ$ (в среднем – $14,95^\circ$), для поясничной дуги – от $19,20$ до $67,70^\circ$ (в среднем – $32,14^\circ$).

3.3. Анатомо-антропометрические измерения

3.3.1. Анатомо-антропометрические параметры костных структур позвонков у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke I

По описанной выше методике были измерены и внесены в таблицы 2, 3 и 4 данные абсолютных значений ширины и высоты корней дуг позвонков, площадей корней дуг и их коэффициентов асимметрии.

Таблица 2

Показатели ширины и высоты основания дуг позвонков у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke I

| Позв. | trdR, мм | trdL, мм | lngdR, мм | lngdL, мм |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Th2 | $5,3 \pm 0,8$ | $6,5 \pm 0,8$ | $10,6 \pm 1,5$ | $11,5 \pm 1,5$ |
| Th3 | $3,3 \pm 1,0$ | $5,3 \pm 1,1$ | $10,7 \pm 1,3$ | $12,0 \pm 1,7$ |
| Th4 | $2,9 \pm 0,9$ | $4,6 \pm 0,8$ | $10,9 \pm 1,3$ | $10,8 \pm 1,5$ |
| Th5 | $3,5 \pm 1,0$ | $4,5 \pm 1,1$ | $11,6 \pm 1,2$ | $10,1 \pm 1,3$ |
| Th6 | $4,4 \pm 1,1$ | $4,2 \pm 1,2$ | $12,6 \pm 1,5$ | $9,7 \pm 1,3$ |
| Th7 | $4,8 \pm 1,0$ | $3,6 \pm 1,1$ | $12,7 \pm 1,5$ | $9,7 \pm 1,8$ |
| Th8 | $5,1 \pm 0,7$ | $3,6 \pm 1,0$ | $13,3 \pm 1,6$ | $10,2 \pm 1,4$ |
| Th9 | $5,6 \pm 0,9$ | $4,3 \pm 1,2$ | $13,8 \pm 1,7$ | $11,8 \pm 1,6$ |
| Th10 | $6,4 \pm 1,3$ | $5,1 \pm 1,3$ | $15,6 \pm 1,7$ | $14,8 \pm 1,9$ |
| Th11 | $7,3 \pm 1,3$ | $6,8 \pm 1,4$ | $16,7 \pm 2,4$ | $17,3 \pm 1,7$ |
| Th12 | $7,0 \pm 1,0$ | $7,4 \pm 1,1$ | $15,7 \pm 1,9$ | $16,8 \pm 2,1$ |
| L1 | $6,1 \pm 1,6$ | $6,2 \pm 1,4$ | $14,3 \pm 1,3$ | $14,8 \pm 2,0$ |
| L2 | $6,2 \pm 1,7$ | $6,3 \pm 1,2$ | $13,5 \pm 1,1$ | $14,6 \pm 1,0$ |
| L3 | $8,5 \pm 1,7$ | $7,9 \pm 1,2$ | $13,9 \pm 1,0$ | $14,3 \pm 1,0$ |
| L4 | $10,4 \pm 1,9$ | $10,3 \pm 1,5$ | $13,3 \pm 0,9$ | $13,3 \pm 1,2$ |
| L5 | $14,5 \pm 2,1$ | $15,6 \pm 2,1$ | $12,9 \pm 2,4$ | $12,7 \pm 2,1$ |

Показатели площадей левых и правых оснований дуг позвонков у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke I

| Позв. | SR, мм ² | SL, мм ² |
|-------|---------------------|---------------------|
| Th2 | 56,2 ± 15,2 | 75,6 ± 17,0 |
| Th3 | 36,4 ± 10,1 | 64,7 ± 18,5 |
| Th4 | 31,8 ± 10,4 | 50,5 ± 13,2 |
| Th5 | 41,1 ± 13,1 | 46,2 ± 14,4 |
| Th6 | 55,1 ± 15,7 | 41,3 ± 15,8 |
| Th7 | 60,7 ± 15,9 | 36,6 ± 16,9 |
| Th8 | 68,0 ± 13,7 | 37,1 ± 12,8 |
| Th9 | 78,0 ± 17,0 | 51,8 ± 19,0 |
| Th10 | 100,0 ± 26,2 | 76,3 ± 29,0 |
| Th11 | 121,3 ± 27,8 | 118,1 ± 31,0 |
| Th12 | 110,2 ± 26,9 | 125,3 ± 27,9 |
| L1 | 87,0 ± 27,5 | 93,0 ± 28,2 |
| L2 | 83,8 ± 25,1 | 92,0 ± 20,8 |
| L3 | 118,6 ± 24,9 | 112,9 ± 21,7 |
| L4 | 138,9 ± 27,6 | 136,8 ± 23,7 |
| L5 | 187,8 ± 46,3 | 199,2 ± 41,4 |

В таблицах 2 и 3 представлены средние значения показателей ширины и высоты корней дуг позвонков с левой и правой сторон, их площадей ± их стандартное отклонение.

При анализе значений ширины корней дуг при деформации типа Lenke I по выпуклой (правой) стороне грудного отдела позвоночника было отмечено, что на верхнегрудном уровне от Th2 позвонка ($5,3 \pm 0,8$) до позвонка Th4 ($2,9 \pm 0,9$) наблюдалась тенденция к уменьшению значений показателя trdR, затем почти на всем протяжении грудного отдела от уровня Th5 позвонка до Th11 позвонка ($7,3 \pm 1,3$) ширина корней дуг увеличивалась. Далее наблюдалось небольшое уменьшение значений ширины правых корней дуг на уровне грудопоясничного перехода – Th12-L1 позвонки – соответственно $7,0 \pm 1,0$ и $6,1 \pm 1,6$. В поясничном отделе позвоночника показатель trd по правой стороне увеличивался от уровня L2 позвонка ($6,2 \pm 1,7$) к L5 позвонку ($14,5 \pm 2,1$). По вогнутой стороне деформации в грудном отделе позвоночника значения показателя trdL плавно уменьшались от уровня Th2 позвонка ($6,5 \pm 0,8$) по

направлению к среднегрудному отделу с минимальными значениями на уровне Th8 позвонка ($3,6 \pm 1,0$). Далее к Th12 позвонку значения показателей ширины левых корней дуг увеличивались, достигая значения $7,4 \pm 1,1$ мм на этом уровне. Величина показателей trdR и trdL для поясничных позвонков имела общую тенденцию к увеличению значений: размеры ширины оснований дуг увеличивались в каудальном направлении с максимальными показателями на уровне L5 позвонка.

Для значений высоты корней дуг позвонков было отмечено, что в грудном отделе позвоночника значения показателей lngdR увеличивались от Th2 позвонка ($10,6 \pm 1,5$) до Th11 позвонка ($16,7 \pm 2,4$), с уровня Th12 позвонка и в поясничном отделе позвоночника отмечалось плавное уменьшение высоты корней дуг позвонков. По левой стороне высота корней дуг позвонков сначала увеличивалась на уровне верхнегрудного отдела – Th2 позвонок ($11,5 \pm 1,5$) и Th3 позвонок ($12,0 \pm 1,7$), затем отмечалось небольшое уменьшение данного показателя до среднегрудного отдела позвоночника, до уровня Th6 позвонка ($9,7 \pm 1,3$) и снова постепенное увеличение до уровня Th11 позвонка ($17,3 \pm 1,7$). Далее в поясничном отделе позвоночника, как и по правой стороне, значения показателя lngdL уменьшаются в каудальном направлении.

Для площадей оснований дуг позвонков по правой стороне отмечалось уменьшение значений SR в верхнегрудном отделе до уровня Th4 позвонка ($31,8 \pm 10,4$), затем плавное увеличение до уровня Th11 позвонка ($121,3 \pm 27,8$), на уровне грудопоясничного перехода до L2 позвонка ($83,8 \pm 25,1$) показатели SR снова уменьшались, с последующим увеличением в каудальном направлении. По левой стороне уменьшение значений показателя SL отмечалось от Th2 позвонка до Th7 позвонка ($36,6 \pm 16,9$), далее значения показателя SL увеличивались до уровня Th12 позвонка ($125,3 \pm 27,9$), далее происходило резкое уменьшение значений площадей до уровня L2 позвонка ($92,0 \pm 20,8$) и также, как и с правой стороны, SL увеличивались в каудальном направлении.

Коэффициенты асимметрии для ширины, высоты и площади оснований дуг позвонков у пациентов со сколиозом типа Lenke I
Значения представлены в виде медианы (min; max)

| | KAtrd | KAlngd | KAS |
|------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Th2 | 0,82 (0,54 ; 0,98) | 0,91 (0,80 ; 1,04) | 0,76 (0,44 ; 1,02) |
| Th3 | 0,63 (0,25 ; 1,00) | 0,90 (0,66 ; 1,17) | 0,57 (0,21 ; 1,07) |
| Th4 | 0,60 (0,30 ; 1,30) | 0,98 (0,85 ; 1,31) | 0,59 (0,29 ; 1,70) |
| Th5 | 0,76 (0,33 ; 2,55) | 1,11 (0,95 ; 1,59) | 0,77 (0,32 ; 3,92) |
| Th6 | 0,98 (0,57 ; 2,22) | 1,30 (1,03 ; 1,58) | 1,29 (0,67 ; 3,08) |
| Th7 | 1,31 (0,72 ; 3,11) | 1,31 (1,01 ; 1,90) | 1,76 (0,80 ; 4,73) |
| Th8 | 1,38 (0,93 ; 2,45) | 1,32 (1,04 ; 1,67) | 1,94 (1,15 ; 3,88) |
| Th9 | 1,33 (0,86 ; 2,30) | 1,12 (0,74 ; 1,66) | 1,55 (0,73 ; 3,09) |
| Th10 | 1,27 (0,84 ; 1,69) | 1,02 (0,90 ; 1,50) | 1,28 (0,78 ; 2,53) |
| Th11 | 1,06 (0,82 ; 1,97) | 0,96 (0,73 ; 1,24) | 0,97 (0,68 ; 2,21) |
| Th12 | 0,91 (0,79 ; 1,27) | 0,92 (0,87 ; 1,04) | 0,88 (0,73 ; 1,18) |
| L1 | 0,96 (0,59 ; 1,50) | 0,96 (0,84 ; 1,38) | 0,93 (0,50 ; 2,06) |
| L2 | 0,95 (0,59 ; 1,41) | 0,94 (0,79 ; 1,04) | 0,87 (0,61 ; 1,36) |
| L3 | 1,11 (0,79 ; 1,33) | 0,97 (0,91 ; 1,15) | 1,08 (0,76 ; 1,29) |
| L4 | 0,97 (0,76 ; 1,73) | 1,00 (0,86 ; 1,16) | 0,99 (0,72 ; 1,48) |
| L5 | 0,93 (0,74 ; 1,38) | 1,02 (0,90 ; 1,25) | 0,94 (0,67 ; 1,27) |

Коэффициент асимметрии ширины оснований дуг имел наибольшее отклонение от единицы на уровне Th4 позвонка равный 0,60 (0,30–1,30) и Th8 позвонка равный 1,38 (0,93–2,45). Коэффициент асимметрии высоты оснований дуг имел значения, близкие к единице, на уровне верхнегрудных позвонков. Затем происходило постепенное увеличение значений показателя KAlngd, на уровне Th7–Th8 позвонков (1,31–1,32) данный показатель имел максимальные значения асимметрии. Далее значения KAlngd снова уменьшались и находились в диапазоне около единицы в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника. Для KAtrd и KAlngd характерно было, что в поясничном отделе позвоночника эти показатели имели значения, близкие к единице, что говорит о минимальной асимметрии ширины и высоты оснований дуг позвонков в данном отделе позвоночника, характеризуя тем самым отсутствие выраженных структуральных изменений. Для значений коэффициентов асимметрий площадей оснований дуг позвонков (KAS) максимальные отличия от единицы наблюдались на уровне Th4 – 0,59 (0,29–

1,70) и Th8 – 1,94 (1,15–3,88) позвонков, значения показателя KAS для поясничного отдела были приближены к единице.

Методом корреляционных плеяд В.П. Терентьева был проведен корреляционный анализ для десяти признаков: угла сколиоза и еще девяти анатомо-антропометрических характеристик апикального позвонка (рис. 9).

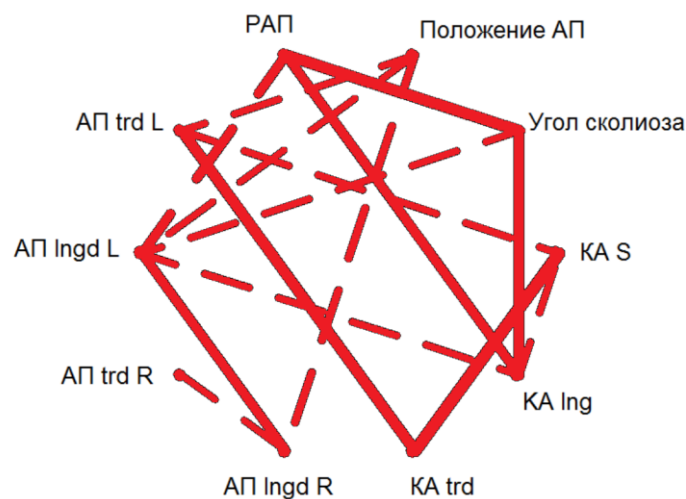


Рисунок 9. Диаграмма корреляционных плеяд по Терентьеву. Сплошная линия соответствует значениям коэффициента корреляции Пирсона r , по модулю превышающим 0,7: $|r| > 0,7$. Пунктир соответствует диапазону: $0,5 < |r| < 0,7$. Толщина линий пропорциональна соответствующим значениям модуля r

Связи признаков, представленные на диаграмме, имеют коэффициенты корреляции r со значимым отличием от нуля на уровне значимости $p < 0,05$.

Плеяда на уровне $|r| > 0,7$ (сплошная линия на рис. 9), состоящая из признаков угла сколиоза, РАП и KA lng подчеркивает клиническую значимость связи между углом сколиоза по Cobb как глобальной характеристики сколиотического процесса, ротацией апикального позвонка (АП) как локальной характеристики пространственного положения позвонка и отношением высоты корней дуг с обеих сторон АП как отражением структуральной деформации самого АП.

На уровне плеед $|r| > 0,5$ (пунктир на рис. 9) к плееде угол сколиоза, РАП и $KA_{In}g$, присоединяется признак АП $Ingd L$. На данном уровне ($|r| > 0,5$) можно также отметить сильные корреляционные связи между коэффициентом асимметрии площадей корней дуг, коэффициентом асимметрии ширины корней дуг и шириной левого корня дуги апикального позвонка, образующими между собой плееду.

Интересным наблюдением стало то, что все пациенты с идиопатическим сколиозом I типа по L.Lenke имели выраженную асимметрию ширины правых и левых корней дуг позвонков на уровне верхнегрудного отдела позвоночника (Th3-Th4 позвонков), несмотря на то, что для данного типа деформации не характерно наличие компенсаторной противодуги верхнегрудного отдела

Сильная корреляционная связь между величиной основной дуги деформации, ротацией апикального позвонка и коэффициентом асимметрии высоты корней дуг на его уровне у детей с правосторонним идиопатическим сколиозом грудной локализации, выявленная в ходе исследования отражает закономерности формирования и развития структуральных изменений, происходящих в костных структурах позвонков в результате сколиотического процесса.

3.3.2. Анатомо-антропометрические параметры костных структур позвонков у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke III

Получены параметры ширины и высоты основания дуг позвонков, площадей основания дуг и коэффициенты их асимметрии, которые представлены в таблицах 5, 6, 7.

Показатели ширины и высоты основания дуг позвонков у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke III

| Позвонок | Слева | | Справа | |
|----------|------------|------------|------------|------------|
| | trdL, мм | lngdL, мм | trdR, мм | lngdR, мм |
| Th2 | 5,8 ± 1,2 | 12,2 ± 1,5 | 4,6 ± 1,6 | 11,2 ± 1,4 |
| Th3 | 5,3 ± 1,0 | 12,1 ± 1,7 | 3,3 ± 1,2 | 11,8 ± 1,9 |
| Th4 | 5,0 ± 1,0 | 11,4 ± 1,4 | 3,4 ± 1,1 | 12,4 ± 1,7 |
| Th5 | 4,4 ± 1,2 | 10,7 ± 1,9 | 4,3 ± 1,1 | 12,9 ± 1,6 |
| Th6 | 3,8 ± 1,0 | 10,5 ± 2,2 | 4,8 ± 0,9 | 13,5 ± 1,8 |
| Th7 | 3,3 ± 1,0 | 10,7 ± 2,0 | 5,2 ± 1,2 | 14,0 ± 2,1 |
| Th8 | 3,5 ± 1,3 | 11,2 ± 2,2 | 5,5 ± 1,4 | 13,5 ± 1,5 |
| Th9 | 4,2 ± 1,4 | 13,3 ± 2,7 | 5,8 ± 1,5 | 14,2 ± 1,8 |
| Th10 | 5,5 ± 1,4 | 16,5 ± 2,8 | 6,2 ± 1,7 | 16,3 ± 2,3 |
| Th11 | 7,9 ± 1,8 | 19,0 ± 3,1 | 7,3 ± 2,3 | 16,7 ± 2,8 |
| Th12 | 7,7 ± 1,8 | 17,5 ± 2,4 | 6,4 ± 1,4 | 15,5 ± 2,1 |
| L1 | 6,2 ± 1,6 | 15,6 ± 2,4 | 6,1 ± 2,0 | 14,5 ± 2,5 |
| L2 | 6,5 ± 1,4 | 15,5 ± 1,6 | 7,1 ± 2,3 | 14,6 ± 2,1 |
| L3 | 8,4 ± 1,7 | 15,0 ± 1,8 | 8,4 ± 2,1 | 14,8 ± 1,7 |
| L4 | 10,9 ± 2,4 | 14,1 ± 1,9 | 10,1 ± 2,2 | 14,5 ± 1,9 |
| L5 | 14,9 ± 3,3 | 13,0 ± 1,5 | 13,4 ± 2,5 | 14,6 ± 1,4 |

Анализ значений показателей trd позвонков по правой и левой сторонам для комбинированного искривления позвоночника типа Lenke III помог определить следующие закономерности. Значения показателя ширины дуг позвонков на вогнутой стороне в грудном отделе позвоночника уменьшались от Th2 позвонка (5,8 ± 1,2) до Th7 позвонка (3,3 ± 1,0). Далее до Th11 позвонка (7,9 ± 1,8) наблюдалось увеличение значений ширины основания дуг. На уровне груднопоясничного перехода (Th12, L1 позвонки) показатели ширины основания дуг позвонков уменьшались, с последующим увеличением значений trdL в поясничном отделе позвоночника с максимальными значениями на уровне пятого поясничного позвонка (14,9 ± 3,3). По выпуклой стороне деформации в грудном отделе позвоночника ширина корней дуг позвонков на верхнегрудном уровне плавно уменьшалась от Th2 позвонка (4,6 ± 1,6) до Th4 позвонка. Далее значения trdR увеличивались на всем

протяжении грудного отдела позвоночника до Th11 позвонка ($7,3 \pm 2,3$), после чего отмечено уменьшение значений данного показателя до L1 позвонка ($6,1 \pm 2,0$) и затем его увеличение на протяжении поясничного искривления - L5 позвонок ($13,4 \pm 2,5$).

Значения показателей высоты корней дуг позвонков по вогнутой (левой) стороне деформации грудного отдела позвоночника имели тенденцию к уменьшению от Th2 позвонка до Th6 позвонка ($10,5 \pm 2,2$). Далее величина $Ingd$ позвонков имела постепенное увеличение показателей до Th11 ($19,0 \pm 3,1$) позвонка, и вновь уменьшалась к уровню L5 позвонка ($13,0 \pm 1,5$). Для показателей $trdR$ по правой стороне характерно было увеличение значений от Th2 позвонка до Th11 позвонка ($16,7 \pm 2,8$) с незначительным уменьшением значений ширины корней дуг позвонков на уровне Th8 позвонка ($13,5 \pm 1,5$) и постепенным уменьшением значения высоты основания дуг позвонков с уровня Th11 до L5 позвонка.

Таблица 6

Показатели площадей левых и правых оснований дуг позвонков у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke III

| Позвонок | Левая дуга | Правая дуга |
|----------|---------------------|---------------------|
| | SL, мм ² | SR, мм ² |
| Th2 | $71,5 \pm 19,6$ | $52,1 \pm 21,7$ |
| Th3 | $65,7 \pm 17,7$ | $39,7 \pm 17,4$ |
| Th4 | $57,0 \pm 16,1$ | $42,4 \pm 17,5$ |
| Th5 | $47,7 \pm 17,9$ | $56,4 \pm 18,2$ |
| Th6 | $41,2 \pm 15,2$ | $64,7 \pm 15,3$ |
| Th7 | $35,8 \pm 15,2$ | $73,9 \pm 22,6$ |
| Th8 | $40,4 \pm 20,0$ | $74,8 \pm 24,4$ |
| Th9 | $56,7 \pm 25,4$ | $83,4 \pm 27,3$ |
| Th10 | $93,6 \pm 35,2$ | $102,8 \pm 35,3$ |
| Th11 | $153,6 \pm 54,1$ | $122,2 \pm 43,8$ |
| Th12 | $136,6 \pm 47,7$ | $101,4 \pm 32,7$ |
| L1 | $97,0 \pm 33,4$ | $90,4 \pm 40,4$ |
| L2 | $101,1 \pm 28,7$ | $105,8 \pm 48,2$ |
| L3 | $125,6 \pm 31,3$ | $125,1 \pm 40,3$ |
| L4 | $154,0 \pm 44,9$ | $145,9 \pm 38,6$ |
| L5 | $193,0 \pm 46,5$ | $195,8 \pm 45,4$ |

В таблице 6 вычислены площади левых и правых корней дуг позвонков путем произведения ширины на высоту. Анализ изменений площадей корней дуг показал, что по левой стороне деформации отмечалось уменьшение площадей основания дуг позвонков на протяжении от Th2 до Th7 позвонков ($35,8 \pm 15,2$) практически в 2 раза, затем это значение увеличивалось по направлению к Th11 позвонку ($153,6 \pm 54,1$), с максимальными значениями данного показателя на этом уровне. Уменьшение значений SL было отмечено в зоне груднопоясничного перехода (Th11 - L1), с постепенным увеличением значений площадей оснований дуг позвонков поясничного отдела позвоночника в каудальном направлении. По правой стороне искривления наблюдалась иная картина. На уровне Th2 и Th3 показатель SR уменьшался, после чего было отмечено увеличение значений показателей площадей корней дуг позвонков до уровня Th11 позвонка ($122,2 \pm 43,8$). В зоне груднопоясничного перехода значение показателей уменьшалось до L1 позвонка ($90,4 \pm 40,4$) с постепенным увеличением к уровню L5 позвонка. Таким образом, показатели площадей основания дуг позвонков на протяжении дуги деформации у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke III по правой и левой сторонам искривления продемонстрировали идентичную закономерность изменения их абсолютным значениям.

Визуальный анализ диаграмм Тьюки позволил более детально оценить и подтвердить различия между шириной правых и левых оснований дуг позвонков (рис. 10). На рисунке 11 была отмечена значительная разница в высоте основания дуг позвонков в области грудных апикальных позвонков и незначительная разница для медиан поясничных апикальных позвонков, а также значительная разница в высоте правых и левых оснований дуг позвонков поясничного отдела.

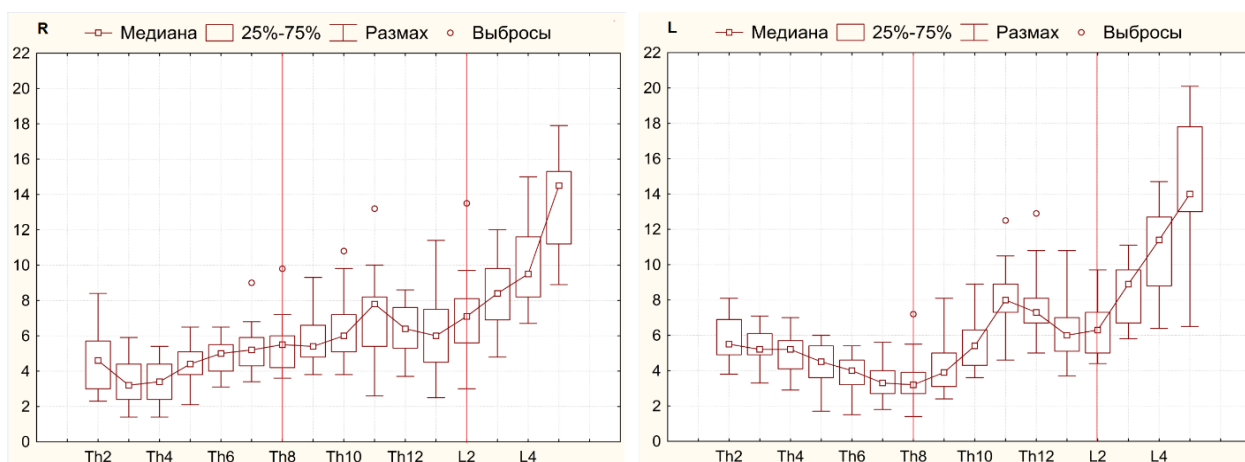


Рисунок 10. Сравнение распределений медиан ширины основания дуг позвонков. Красные линии – медианы грудного и поясничного апикальных позвонков (АП)

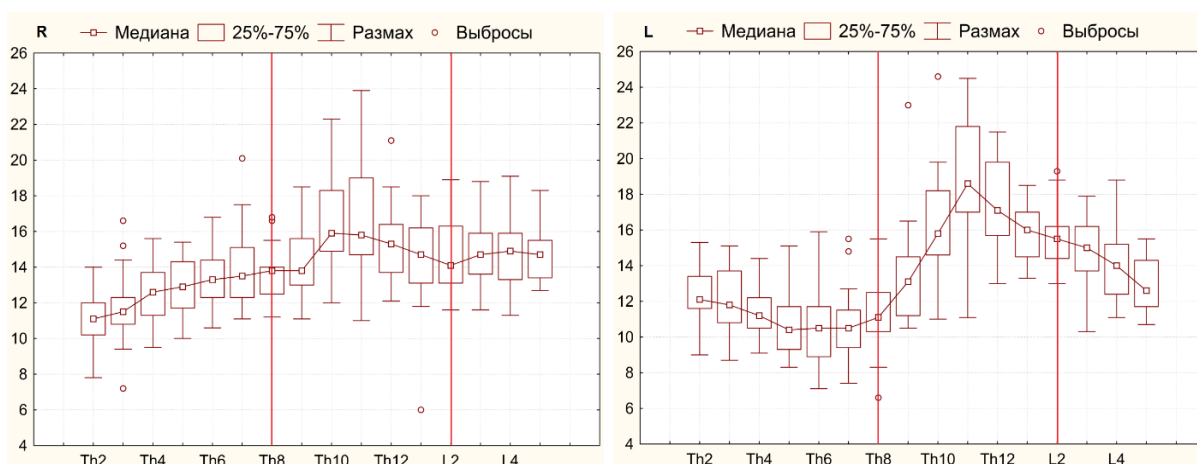


Рисунок 11. Сравнение распределение медиан высоты основания дуг позвонков

В ходе исследования проводили расчет коэффициентов асимметрии ширины, высоты и площади оснований дуг позвонков у детей с идиопатическим сколиозом на протяжении искривления, что позволило провести сравнительную оценку этих показателей с выпуклой и вогнутой сторон деформации (табл. 7).

Для визуализации разницы величин площадей основания дуг позвонков были построены диаграммы Тьюки (рис. 12).

Коэффициенты асимметрии для ширины, высоты и площади оснований дуг позвонков у пациентов со сколиозом типа Lenke III.

Значения представлены в виде медианы (Min; Max)

| Позвонок | Ширина | Высота | Площадь |
|----------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | KAtrd | KAIngd | KAS |
| Th2 | 0,80 (0,45 ; 1,14) | 0,90 (0,76 ; 1,18) | 0,70 (0,36 ; 1,34) |
| Th3 | 0,63 (0,39 ; 0,87) | 0,97 (0,67 ; 1,34) | 0,52 (0,33 ; 0,92) |
| Th4 | 0,72 (0,40 ; 1,29) | 1,07 (0,76 ; 1,43) | 0,71 (0,35 ; 1,84) |
| Th5 | 0,94 (0,47 ; 2,74) | 1,21 (0,95 ; 1,81) | 1,28 (0,49 ; 4,25) |
| Th6 | 1,25 (0,91 ; 2,27) | 1,30 (0,81 ; 2,24) | 1,58 (0,88 ; 3,54) |
| Th7 | 1,70 (1,10 ; 2,86) | 1,23 (0,89 ; 2,01) | 2,12 (1,14 ; 5,45) |
| Th8 | 1,50 (1,02 ; 3,00) | 1,14 (0,94 ; 2,09) | 1,90 (1,14 ; 4,88) |
| Th9 | 1,53 (0,87 ; 2,31) | 1,06 (0,72 ; 1,43) | 1,63 (0,90 ; 2,70) |
| Th10 | 1,17 (0,67 ; 1,53) | 0,98 (0,76 ; 1,26) | 1,07 (0,68 ; 1,54) |
| Th11 | 0,94 (0,46 ; 1,69) | 0,85 (0,71 ; 1,42) | 0,82 (0,38 ; 1,38) |
| Th12 | 0,85 (0,51 ; 1,28) | 0,89 (0,66 ; 1,23) | 0,76 (0,44 ; 1,50) |
| L1 | 0,96 (0,60 ; 1,61) | 0,92 (0,81 ; 1,18) | 0,89 (0,55 ; 1,70) |
| L2 | 1,05 (0,67 ; 1,73) | 0,92 (0,78 ; 1,20) | 1,02 (0,57 ; 2,08) |
| L3 | 1,00 (0,56 ; 1,26) | 0,97 (0,85 ; 1,36) | 0,98 (0,48 ; 1,70) |
| L4 | 0,97 (0,65 ; 1,16) | 1,07 (0,67 ; 1,19) | 0,96 (0,43 ; 1,31) |
| L5 | 0,87 (0,67 ; 1,58) | 1,12 (0,93 ; 1,33) | 0,98 (0,86 ; 1,77) |

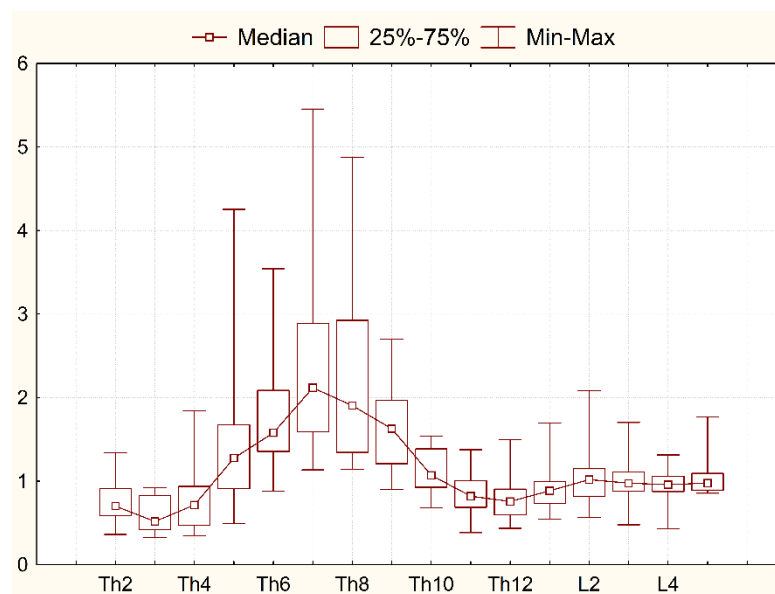


Рисунок 12. Коэффициенты асимметрии площадей оснований дуг позвонков представлены в виде медианы, минимума и максимума

Анализ коэффициента асимметрии ширины основания дуг позвонков выявил следующие особенности: в поясничном отделе коэффициент асимметрии приближался к единице с наименьшим значением на уровне L5 позвонка (0,87). В грудном отделе KAtrd имел большее отклонение от единицы разнонаправленного характера с наибольшими значениями на уровне Th3 (0,63) и Th7 позвонков (1,70). При анализе коэффициента асимметрии высоты основания дуг позвонков было отмечено, что все значения KAlngd были приближены к единице, наибольшее отклонение отмечено на уровне Th5–Th8 позвонков, максимальное – на уровне Th6 (1,30), Th11 и Th12 позвонков (0,85; 0,89).

При анализе изменений коэффициента асимметрии площадей оснований дуг позвонков, можно отметить четкую закономерность: KAS имел максимальное отклонение от единицы на уровне Th3 позвонка (0,52), что говорит о почти двукратном преобладании размеров оснований дуг по вогнутой стороне по сравнению с выпуклой. После этого значения KAS постепенно увеличивались, достигая максимума на уровне Th7 и Th8 позвонков (2,12; 1,90). Это свидетельствует о выраженной асимметрии корней дуг позвонков на данном уровне – размеры площадей основания дуг по выпуклой стороне превышают значения площадей по вогнутой стороне в два раза. На уровне Th11, Th12 позвонков значения KAS уменьшались, достигая 0,82 и 0,76 соответственно. Это лишний раз подчеркивает имеющуюся выраженность структуральных изменений костных структур тел позвонков грудного отдела позвоночника по показателям KAS у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke III. Одновременно с этим необходимо отметить, что в поясничном отделе позвоночника значение коэффициентов асимметрии ширины (0,87 на уровне L5 позвонка; 1,05 – на уровне L2), высоты (0,92 на уровне L1 и L2 позвонков; 1,12 – на уровне L5) и площадей основания (0,89 на уровне L1 позвонка; 1,02 – на уровне L2) дуг позвонков были приближены к единице. Минимальная разница между показателями коэффициентов асимметрии ширины и высоты оснований дуг позвонков

поясничного отдела, а также коэффициентами асимметрии площадей и приближение их к значению единицы у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke III свидетельствует о наличии умеренно выраженных структуральных изменений костных структур в этом отделе позвоночника.

Анализ методом корреляционных плеяд В.П. Терентьева был проведен для десяти анатомо-антропометрических параметров и их показателей костных структур тел позвонков на протяжении дуг искривления (рис. 13).

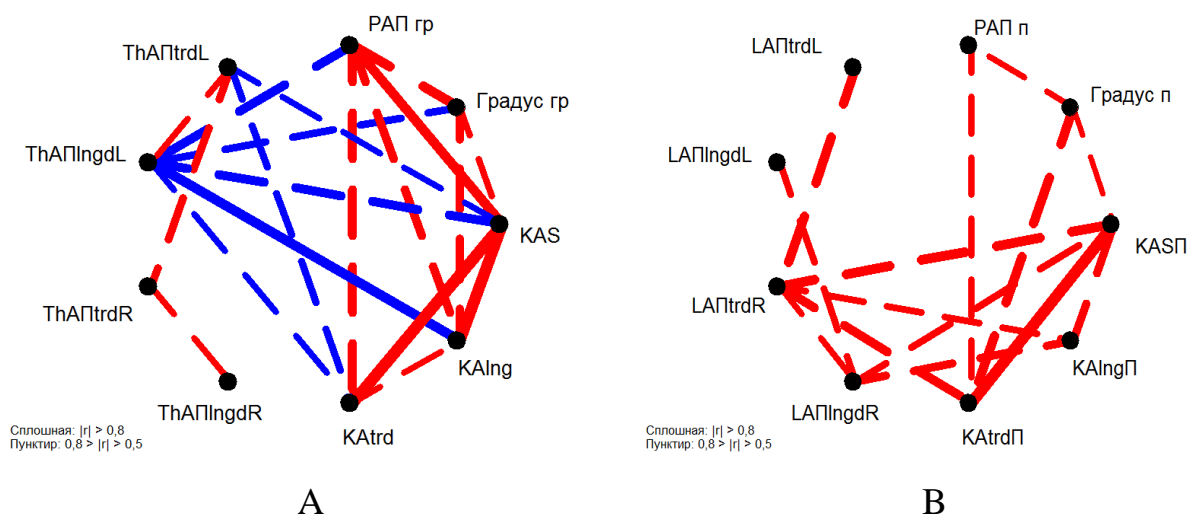


Рисунок 13. Диаграмма корреляционных плеяд В.П.Терентьева: а – грудной отдел позвоночника; б – поясничный отдел позвоночника. Сплошная линия – значения коэффициента корреляции Пирсона r , по модулю превышающие 0,8: $|r| > 0,8$; пунктирная линия – диапазон $0,5 < |r| < 0,8$; толщина линий пропорциональна соответствующим значениям модуля r . Красные линии – положительная связь ($r > 0$), синие – отрицательная ($r < 0$)

В результате проведенного анализа выявлена плеяда $|r| = 0,7$ (сплошная линия на рисунке 13а), состоящая из признаков РАП, KAS, KAtrd и KAlng. Эти данные подчеркивают сильную связь РАП с асимметрией дуг в грудном отделе, причем последняя четко выражена всеми тремя индексами. Помимо корреляции между этими индексами на уровне плеяды $|r|=0,5$ (пунктир на рис. 13а) можно отметить наличие прямой корреляции с углом деформации по Cobb. Также выделяется сильная отрицательная корреляция между АПIngdL и

KAIng для грудных позвонков. При этом сильную отрицательную корреляционную связь (обратно пропорциональную зависимость) имеют значение высоты основания дуг по вогнутой стороне и коэффициент асимметрии высоты основания дуг грудных позвонков.

На диаграмме, построенной для поясничного отдела позвоночника (рис. 13b), отмечено отсутствие отрицательных корреляционных связей между показателями костных структур тел позвонков на протяжении основной дуги искривления. Однако прослеживается менее сильная прямая корреляционная связь между KAS, KAtrd. Индексы KAtrd, KAlng и KAS, являясь отношением произведений размеров правых дуг на размеры левых, естественно, прямо пропорциональны «правым» диаметрам и обратно пропорциональны «левым». Важно отметить, что все три показателя асимметрии наиболее сильно связаны с размерами левых дуг в грудном отделе и с размерами правых – в поясничном. В обоих случаях асимметрия определяется дугами вогнутой стороны.

3.3.3. Анатомо-антропометрические параметры костных структур позвонков у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke V

Значения ширины и высоты корней дуг позвонков, площадей корней дуг и их коэффициентов асимметрии представлены в таблицах 8, 9 и 10. Для значений ширины и высоты корней дуг, их площадей данные в таблицах представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение.

Для значений ширины оснований дуг позвонков по правой стороне в грудном отделе позвоночника было отмечено уменьшение из величины от Th2 позвонка ($5,8 \pm 0,7$) до Th4 позвонка ($3,7 \pm 0,9$). Далее значения показателя trdR увеличиваются от Th5 позвонка, достигая максимальных значений к уровню Th11 ($6,4 \pm 1,4$) позвонка. Небольшое уменьшение размеров ширины оснований дуг позвонков наблюдалось с уровня позвонка Th11 до L1 позвонка ($4,7 \pm 1,7$). В поясничном отделе позвоночника с уровня L2 ($5,7 \pm 1,0$) позвонка значения trdR увеличивались в каудальном направлении.

Для показателей ширины оснований дуг по левой стороне было характерно уменьшение значений от Th2 позвонка ($5,8 \pm 0,7$) до Th7 позвонка ($3,5 \pm 0,5$). Увеличение значений trdL отмечалось на протяжении средне- и нижнегрудного отделов позвоночника до Th11 позвонка ($7,1 \pm 1,6$). В зоне грудопоясничного перехода, на уровне Th12 и L1 позвонков, происходило уменьшение значений показателя trdL до $5,6 \pm 1,2$. В поясничном отделе данный показатель возрастал от позвонка L2 ($6,0 \pm 1,1$) к L5 позвонку ($15,1 \pm 2,7$).

Таблица 8

Показатели ширины и высоты основания дуг позвонков у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke V

| Позвонок | trdR, мм | trdL, мм | lngdR, мм | lngdL, мм |
|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Th2 | $5,8 \pm 0,7$ | $5,8 \pm 0,7$ | $11,3 \pm 1,3$ | $11,3 \pm 1,8$ |
| Th3 | $4,4 \pm 0,8$ | $4,3 \pm 0,7$ | $11,8 \pm 1,6$ | $11,5 \pm 2,3$ |
| Th4 | $3,7 \pm 0,9$ | $4,0 \pm 0,7$ | $10,6 \pm 1,3$ | $11,1 \pm 1,6$ |
| Th5 | $3,8 \pm 1,0$ | $3,8 \pm 0,8$ | $11,0 \pm 1,1$ | $10,9 \pm 1,5$ |
| Th6 | $4,1 \pm 1,0$ | $3,6 \pm 0,7$ | $11,4 \pm 1,2$ | $11,1 \pm 1,5$ |
| Th7 | $4,0 \pm 1,2$ | $3,5 \pm 0,5$ | $11,9 \pm 1,2$ | $11,5 \pm 1,5$ |
| Th8 | $4,2 \pm 1,0$ | $3,6 \pm 0,6$ | $11,5 \pm 1,2$ | $12,0 \pm 1,6$ |
| Th9 | $4,7 \pm 0,9$ | $4,0 \pm 0,7$ | $12,6 \pm 1,2$ | $13,3 \pm 1,9$ |
| Th10 | $5,3 \pm 1,1$ | $5,3 \pm 1,1$ | $14,2 \pm 1,3$ | $16,1 \pm 1,6$ |
| Th11 | $6,4 \pm 1,4$ | $7,1 \pm 1,6$ | $15,0 \pm 1,5$ | $18,8 \pm 2,3$ |
| Th12 | $5,6 \pm 2,0$ | $6,8 \pm 1,7$ | $14,1 \pm 1,8$ | $16,3 \pm 1,8$ |
| L1 | $4,7 \pm 1,7$ | $5,6 \pm 1,2$ | $13,3 \pm 1,3$ | $15,1 \pm 1,4$ |
| L2 | $5,7 \pm 1,0$ | $6,0 \pm 1,1$ | $13,4 \pm 1,5$ | $14,8 \pm 1,6$ |
| L3 | $7,3 \pm 1,9$ | $7,6 \pm 1,4$ | $14,2 \pm 1,1$ | $13,8 \pm 1,5$ |
| L4 | $9,0 \pm 1,2$ | $10,2 \pm 1,9$ | $13,5 \pm 1,9$ | $12,0 \pm 1,2$ |
| L5 | $13,3 \pm 1,6$ | $15,1 \pm 2,7$ | $12,8 \pm 1,9$ | $11,7 \pm 2,0$ |

Показатели площадей левых и правых оснований дуг позвонков у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke V

| Позвонок | SR, мм ² | SL, мм ² |
|----------|---------------------|---------------------|
| Th2 | 66,0±12,1 | 65,8±14,2 |
| Th3 | 51,6±12,8 | 49,7±17,3 |
| Th4 | 39,3±11,6 | 44,7±11,5 |
| Th5 | 41,3±11,1 | 41,0±10,9 |
| Th6 | 47,1±12,3 | 40,6±11,5 |
| Th7 | 46,9±14,8 | 40,4±6,3 |
| Th8 | 48,5±14,8 | 43,2±10,2 |
| Th9 | 59,6±12,8 | 53,5±10,4 |
| Th10 | 76,7±21,4 | 85,6±22,2 |
| Th11 | 96,4±28,3 | 134,5±37,4 |
| Th12 | 78,3±28,3 | 111,6±31,0 |
| L1 | 63,3±24,8 | 85,1±20,9 |
| L2 | 76,8±18,4 | 89,0±20,9 |
| L3 | 104,2±32,3 | 104,7±24,6 |
| L4 | 120,8±27,0 | 122,0±25,7 |
| L5 | 170,4±36,0 | 174,5±31,1 |

При анализе изменений высоты корней дуг были отмечены схожие закономерности для значений IngdR и IngdL для грудного и поясничного отделов позвоночника при деформации типа Lenke V. Значения показателей высоты основания дуг позвонков с правой стороны на уровне Th2 (11,3±1,3) и Th3 (11,8±1,6) позвонков незначительно увеличивались, затем наблюдалось уменьшение значений данных показателей до позвонка Th4 (10,6±1,3). От уровня Th5 позвонка (11,0±1,1) значения IngdR имели тенденцию к увеличению до уровня Th11 позвонка (15,0 ± 1,5 мм), после чего показатели высоты дуг позвонков имели небольшой интервал снижения значений до позвонка L1 (13,3 ± 1,3 мм). Далее наблюдали небольшое увеличение значений IngdR на уровне L2 и L3 позвонков (13,4 ± 1,5; 14,2 ± 1,1 соответственно), и

для последних поясничных позвонков (L4, L5) вновь отмечалось увеличение исследуемых показателей.

Значения показателей высоты основания дуг позвонков по левой стороне в грудном отделе позвоночника возрастали до Th3 позвонка ($11,5 \pm 2,3$), далее значения IngdL плавно уменьшались до Th5 позвонка ($10,9 \pm 1,5$). На интервале от Th6 позвонка до позвонка Th11 отмечалось относительное увеличение показателей высоты корней дуг позвонков до $18,8 \pm 2,3$. От Th12 позвонка до уровня пятого поясничного позвонка значения исследуемого показателя снова увеличиваются с максимальными значениями на уровне позвонка L5 ($11,7 \pm 2,0$).

При анализе изменений площадей корней дуг в грудном отделе позвоночника было отмечено, что значения площадей дуг в верхнегрудном отделе позвоночника по правой стороне уменьшались от позвонка Th2 ($66,0 \pm 12,1$) до Th4 позвонка ($39,3 \pm 11,6$). Далее до уровня Th11 позвонка значения площадей оснований дуг по правой стороне возрастали до $96,4 \pm 28,3$. Для показателя SL характерно было уменьшение показателей от Th2 позвонка до уровня позвонка Th7 ($40,4 \pm 6,3$), далее значения увеличивались по направлению к Th11 позвонку ($134,5 \pm 37,4$). Интервал от Th11 позвонка до позвонка L1 ($63,3 \pm 24,8$) характерен был тем, что с обеих сторон значения площадей корней дуг позвонков незначительно уменьшались, после чего происходило увеличение значений данного показателя по направлению к L5 позвонку.

Таблица 10

Коэффициенты асимметрии для ширины, высоты и площади оснований дуг позвонков у пациентов со сколиозом типа Lenke V, значения представлены в виде медианы (Min; Max)

| | KAtrd | KAlngd | KAS |
|------|------------------|------------------|------------------|
| Th2 | 1,00 (0,89;1,23) | 0,99 (0,88;1,21) | 0,98 (0,83;1,21) |
| Th3 | 1,02 (0,80;1,50) | 1,04 (0,82;1,22) | 1,02 (0,66;1,82) |
| Th4 | 0,93 (0,53;1,56) | 0,95 (0,80;1,08) | 0,88 (0,43;1,59) |
| Th5 | 1,03 (0,61;1,34) | 0,99 (0,85;1,20) | 1,02 (0,52;1,58) |
| Th6 | 1,20 (0,62;1,66) | 1,03 (0,88;1,23) | 1,28 (0,54;1,88) |
| Th7 | 1,24 (0,58;1,50) | 1,02 (0,89;1,19) | 1,41 (0,56;1,75) |
| Th8 | 1,15 (0,72;1,46) | 0,96 (0,75;1,11) | 1,06 (0,75;1,61) |
| Th9 | 1,23 (0,84;1,38) | 0,94 (0,85;1,18) | 1,17 (0,78;1,29) |
| Th10 | 1,02 (0,82;1,30) | 0,91 (0,75;0,99) | 0,97 (0,67;1,15) |
| Th11 | 0,93 (0,64;1,37) | 0,82 (0,69;0,90) | 0,76 (0,48;1,19) |
| Th12 | 0,82 (0,52;1,11) | 0,87 (0,73;0,96) | 0,68 (0,48;1,06) |
| L1 | 0,81 (0,59;1,29) | 0,92 (0,72;1,00) | 0,67 (0,45;1,19) |
| L2 | 0,92 (0,59;1,33) | 0,94 (0,74;1,02) | 0,90 (0,52;1,25) |
| L3 | 0,97 (0,78;1,09) | 1,02 (0,92;1,19) | 1,00 (0,72;1,24) |
| L4 | 0,90 (0,73;1,05) | 1,08 (0,98;1,42) | 0,99 (0,79;1,24) |
| L5 | 0,90 (0,77;1,05) | 1,05 (0,89;1,57) | 0,96 (0,75;1,39) |

Анализ коэффициентов асимметрии ширины и высоты корней дуг в грудном и поясничном отделах позвоночника показал следующие закономерности. KAtrd от Th2 до Th5 позвонков включительно имел значения, близкие к единице. На интервале от Th6 позвонка до Th9 позвонка было отмечено достаточно выраженное отклонение KAtrd со значениями от 1,15 (0,72–1,46) до 1,24 (0,58–1,50), что отражало преобладание размеров правых значений ширины оснований дуг над левыми на данном уровне. На уровне позвонков Th10 и Th11 коэффициент асимметрии ширины основания дуг вновь имел значения, близкие к единице. На уровне апикальных позвонков – Th12–L1 – максимальное отклонение KAtrd от единицы было 0,81 (0,59–1,29), что показывало преобладание левых размеров ширины дуг позвонков над

правыми. Далее в поясничном отделе позвоночника с уровня позвонка L2 до позвонка L5 включительно KAtrd имел значения, близкие к единице.

Для коэффициента асимметрии высоты корней дуг (KAIngd) выявленные закономерности несколько отличались. В грудном отделе позвоночника значения показателя KAlngd были близки к единице – от Th2 позвонка до позвонка Th10 включительно. Максимальное отклонение значений KAlngd от единицы отмечено на уровне позвонков Th11-Th12, составив 0,82 и 0,87 соответственно. В поясничном отделе значения KAlngd находились близко к единице, характеризуя отсутствие выраженных структуральных изменений.

При проведении анализа коэффициента асимметрии площадей корней дуг были выявлены его отклонения от единицы на нескольких уровнях позвонков в грудном отделе позвоночника, имеющие разнонаправленный характер изменений. Так, значения KAS имели максимальные отклонения от единицы на уровне позвонка Th4 – 0,88 (0,43–1,59), Th6 – 1,28 (0,54–1,88) и Th7 – 1,41 (0,56–1,75).

Далее, на интервале от позвонка Th8 до позвонка Th10 включительно, значения KAS были близки к единице. На уровне грудопоясничного перехода вновь нужно отметить выраженную асимметрию площадей корней дуг с уровня позвонка Th11 – 0,76 (0,48–1,19) с достижением максимального отклонения значений KAS от единицы на уровне позвонка L1 – 0,67 (0,45–1,19). От позвонка L2 в поясничном отделе значения KAS были приближены к единице, характеризуя отсутствие выраженных структуральных изменений. Анализ методом корреляционных плеяд В.П. Терентьева был проведен для десяти признаков: угла сколиоза и еще девяти анатомо-антропометрических характеристик апикального позвонка (рис. 14).

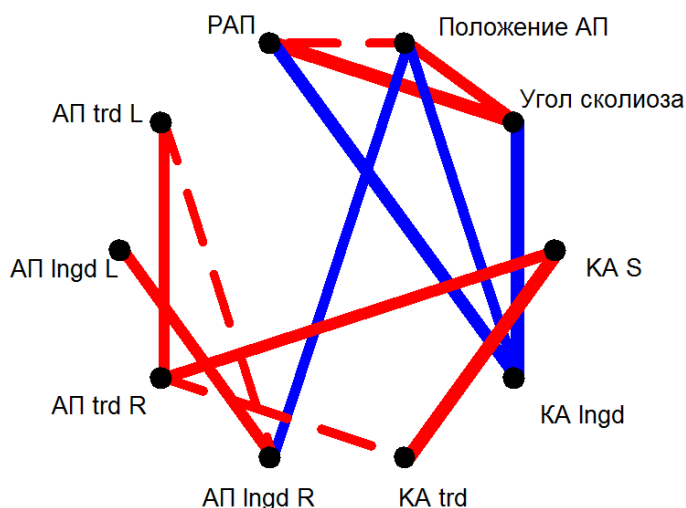


Рисунок 14. Диаграмма корреляционных связей анализируемых признаков пациентов группы Lenke V. Отмечены связи признаков, коэффициент корреляции r которых значимо отличается от нуля на уровне значимости $p < 0,05$. Сплошные линии соответствуют уровню $|r| > 0,8$, пунктир – $|r| > 0,6$. Толщина линии пропорциональна величине $|r|$. Положительные значения r соответствуют красным линиям, отрицательные – синим

Отмечены две плеяды признаков на рисунке 14. На уровне $|r| > 0,8$ первая группа признаков объединяет угол сколиоза, ротацию АП и КА Ingd. На уровне $|r| > 0,6$ к ней добавляется и положение АП. Была отмечена еще одна плеяда на уровне $|r| > 0,6$, образованная признаками АП trdR, КА trd и KS.

Таким образом, размеры ширины и высоты корней дуг с обеих сторон на вершине основной дуги деформации у пациентов с идиопатическим сколиозом тип Lenke V имели значения более 4,0 мм. Это говорит о том, что для данной группы пациентов интраоперационно возможна тотальная транспедикулярная фиксация на протяжении дуги искривления с обеих сторон.

При анализе коэффициентов асимметрии ширины и высоты корней дуг позвонков на вершине дуги искривления было отмечено, что значения КА trd и КА Ingd составили 0,81–0,82 и 0,87–0,92 соответственно. Однако наибольшая выраженность асимметрии костных структур позвонков, выявленная на уровне АП грудопоясничной/поясничной сколиотической дуги деформации, характеризовалась коэффициентом асимметрии их площадей (КА S 0,67–0,68).

3.3.4. Анатомо-антропометрические показатели костных структур тел позвонков у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke VI

При проведении анализа изменений ширины основания дуг были отмечены следующие закономерности. Для значения trdL в грудном отделе было отмечено сначала плавное уменьшение значений ширины от Th2 ($5,7 \pm 0,9$) до Th7 ($3,1 \pm 1,1$), затем увеличение ширины дужек до Th11 ($7,8 \pm 2,5$), затем снова небольшое уменьшение показателей ширины до уровня L1 позвонка и затем плавное увеличение ширины дужек в каудальном направлении по выпуклой стороне поясничной сколиотической дуги. Для значения правых величин – trdR – в грудном отделе отмечено сначала небольшое уменьшение значения ширины корней дуг позвонков на интервале от Th2 ($4,7 \pm 1,0$) до Th3 ($3,2 \pm 1,0$) позвонков, затем постепенное увеличение показателей ширины до Th11 позвонка ($6,6 \pm 2,2$). Грудопоясничный переход (Th11 - L1 позвонки) отличался уменьшением значений trdR . В поясничном отделе позвоночника от уровня L2 позвонка ширина основания дуг характеризовалась увеличением своих значений в каудальном направлении до $13,7 \pm 2,1$ мм на уровне L5 позвонка, как и с левой стороны.

При анализе значений высоты оснований дуг позвонков отмечены следующие изменения. Для значения lngdL высота основания дуги на уровне Th2 составила $12,4 \pm 1,8$ мм, затем отмечалось увеличение высоты дуги на уровне Th3 позвонка до $13,1 \pm 2,3$ мм, и затем плавное уменьшение значений высоты основания дуг до Th6 позвонка ($11,1 \pm 2,2$) и снова увеличение до уровня Th11 позвонка ($19,7 \pm 2,7$). С уровня Th11 позвонка происходило уменьшение показателей высоты основания дуг в каудальном направлении до $12,9 \pm 1,9$ мм на уровне L5 позвонка. С правой стороны высота (lngdR) оснований дуг позвонков с уровня Th2 ($11,6 \pm 1,6$ мм) позвонка до Th3 ($12,3 \pm 2,2$ мм) позвонка немного увеличивается, затем уменьшается на уровне Th4 позвонка ($12,0 \pm 1,7$) и снова увеличивается с уровня Th5 позвонка с близкими значениями на уровне Th6-Th8 до Th11 позвонка ($16,3 \pm 2,0$). С уровня Th12 позвонка и до L1 ($14,1 \pm 1,9$) позвонков высота основания дуг позвонков

немного снижается с последующим увеличением значений до L3 позвонка ($14,9 \pm 1,9$) и вновь увеличением значений в каудальном направлении (табл. 11).

Таблица 11

Показатели ширины и высоты основания дуг позвонков у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke VI

| Позвонок | Слева | | Справа | |
|----------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | <u>trdL</u> , мм | <u>lngdL</u> , мм | <u>trdR</u> , мм | <u>lngdR</u> , мм |
| Th2 | $5,7 \pm 0,9$ | $12,4 \pm 1,8$ | $4,7 \pm 1,0$ | $11,6 \pm 1,6$ |
| Th3 | $4,8 \pm 0,8$ | $13,1 \pm 2,3$ | $3,2 \pm 1,0$ | $12,3 \pm 2,2$ |
| Th4 | $4,4 \pm 0,9$ | $11,6 \pm 1,4$ | $3,3 \pm 1,0$ | $12,0 \pm 1,7$ |
| Th5 | $3,9 \pm 1,2$ | $11,5 \pm 1,8$ | $3,8 \pm 1,4$ | $12,6 \pm 1,5$ |
| Th6 | $3,5 \pm 1,1$ | $11,1 \pm 2,2$ | $4,5 \pm 1,3$ | $13,7 \pm 1,7$ |
| Th7 | $3,1 \pm 1,1$ | $11,8 \pm 2,1$ | $4,8 \pm 1,0$ | $13,8 \pm 1,9$ |
| Th8 | $3,4 \pm 1,4$ | $12,3 \pm 2,6$ | $5,0 \pm 1,3$ | $13,7 \pm 2,4$ |
| Th9 | $4,2 \pm 1,2$ | $13,6 \pm 2,3$ | $5,7 \pm 1,4$ | $14,2 \pm 2,0$ |
| Th10 | $6,3 \pm 3,0$ | $17,5 \pm 3,7$ | $5,7 \pm 1,9$ | $15,7 \pm 1,8$ |
| Th11 | $7,8 \pm 2,5$ | $19,7 \pm 2,7$ | $6,6 \pm 2,2$ | $16,3 \pm 2,0$ |
| Th12 | $7,4 \pm 1,6$ | $17,6 \pm 2,0$ | $5,9 \pm 2,1$ | $15,7 \pm 1,6$ |
| L1 | $6,1 \pm 1,5$ | $15,8 \pm 2,1$ | $5,4 \pm 1,5$ | $14,1 \pm 1,9$ |
| L2 | $6,5 \pm 1,7$ | $15,6 \pm 2,1$ | $6,5 \pm 2,2$ | $14,5 \pm 2,3$ |
| L3 | $8,5 \pm 1,9$ | $14,5 \pm 1,5$ | $8,3 \pm 2,3$ | $14,9 \pm 1,9$ |
| L4 | $11,4 \pm 1,8$ | $13,8 \pm 2,3$ | $10,2 \pm 1,6$ | $14,8 \pm 2,0$ |
| L5 | $15,9 \pm 2,8$ | $12,9 \pm 1,9$ | $13,7 \pm 2,1$ | $14,7 \pm 2,7$ |

Для значений площадей оснований дуг можно отметить следующее. С правой стороны площади дуг позвонков уменьшаются от Th2 до Th4 ($54,0 \pm 12,9$; $37,7 \pm 13,7$), затем с уровня Th5 позвонка и до Th11 позвонка ($106,7 \pm 41,6$) отмечается увеличение значений площадей основания дуг, на уровне Th12-L1 ($90,0 \pm 36,9$; $74,9 \pm 27,2$) небольшой спад значений с последующим увеличением в каудальном направлении. С левой стороны величина площадей оснований дуг позвонков уменьшается от Th2 до Th7 (от $68,6 \pm 16,6$ до $33,8 \pm 12,6$), затем увеличивается до уровня Th11 позвонка ($150,7 \pm 66,8$), затем отмечено резкое уменьшение значений площадей основания дуг до уровня L1

позвонка ($95,5 \pm 34,2$) с последующим увеличением в каудальном направлении (табл. 12).

Таблица 12

Показатели площадей левых и правых оснований дуг позвонков в группе с идиопатическим сколиозом типа Lenke VI

| Позвонок | Левая дуга | Правая дуга |
|----------|---------------------|---------------------|
| | SL, мм ² | SR, мм ² |
| Th2 | $68,6 \pm 16,6$ | $54,0 \pm 12,9$ |
| Th3 | $61,2 \pm 14,9$ | $39,1 \pm 17,7$ |
| Th4 | $50,8 \pm 15,6$ | $37,7 \pm 13,7$ |
| Th5 | $43,2 \pm 16,5$ | $46,4 \pm 19,6$ |
| Th6 | $38,1 \pm 17,5$ | $59,7 \pm 19,9$ |
| Th7 | $33,8 \pm 12,6$ | $64,4 \pm 16,8$ |
| Th8 | $38,3 \pm 15,7$ | $66,5 \pm 22,0$ |
| Th9 | $54,3 \pm 17,5$ | $76,9 \pm 22,5$ |
| Th10 | $103,0 \pm 56,6$ | $84,2 \pm 27,6$ |
| Th11 | $150,7 \pm 66,8$ | $106,7 \pm 41,6$ |
| Th12 | $128,5 \pm 39,6$ | $90,0 \pm 36,9$ |
| L1 | $95,5 \pm 34,2$ | $74,9 \pm 27,2$ |
| L2 | $96,0 \pm 26,3$ | $87,6 \pm 29,0$ |
| L3 | $116,6 \pm 22,9$ | $115,8 \pm 29,4$ |
| L4 | $152,7 \pm 35,7$ | $141,6 \pm 24,8$ |
| L5 | $196,3 \pm 43,1$ | $195,3 \pm 45,9$ |

Для визуальной оценки ширины и высоты оснований корней дуг с правой и левой сторон были построены диаграммы Тьюки, на которых наглядно показано увеличение ширины оснований дуг позвонков в каудальном направлении с уменьшением их значений по вогнутой стороне деформации в грудном отделе позвоночника (рис. 15, 16).

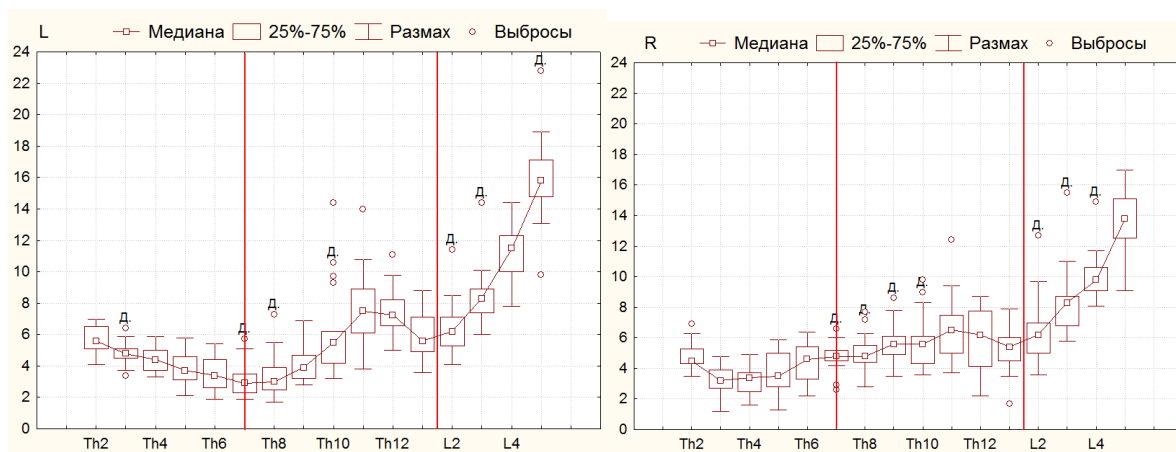


Рисунок 15. Распределение медиан ширины основания дуг позвонков.
Красные линии – медианы грудного и поясничного апикальных позвонков (АП)

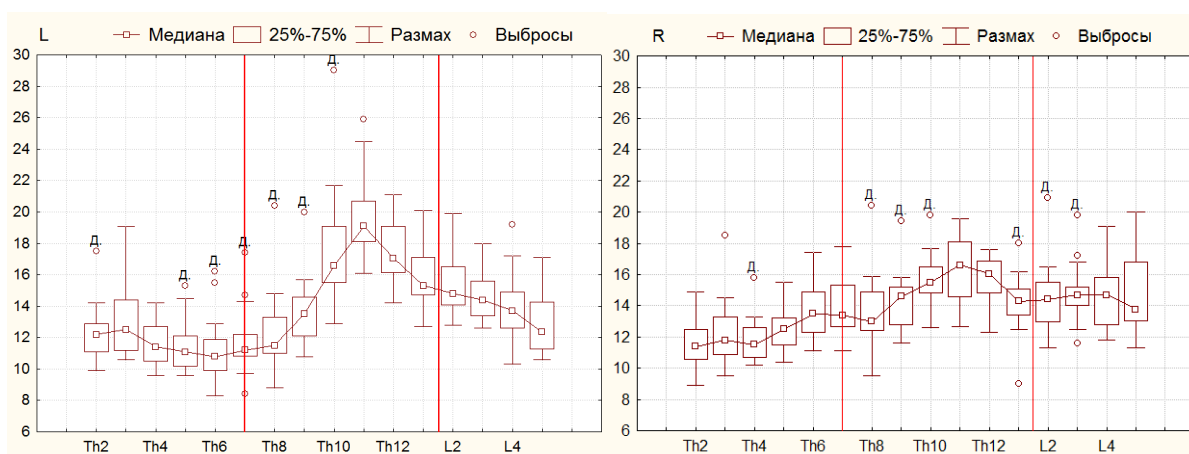


Рисунок 16. Распределение медиан высоты основания дуг позвонков

Разница в высоте правых и левых оснований дуг позвонков поясничного отдела, а также в высоте правых и левых оснований дуг позвонков грудного и поясничного отдела незначительна.

Проводили расчет коэффициентов асимметрии ширины, высоты и площади оснований дуг позвонков на протяжении искривления (табл. 13).

Коэффициенты асимметрии для ширины, высоты и площади оснований дуг позвонков у пациентов со сколиозом типа Lenke VI.

Значения представлены в виде медианы (Min; Max)

| Позвонок | Ширина | Высота | Площадь |
|----------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | KAtrd | KAlngd | KAS |
| Th2 | 0,82 (0,60 ; 1,28) | 0,95 (0,82 ; 1,04) | 0,84 (0,53 ; 1,15) |
| Th3 | 0,65 (0,30 ; 1,06) | 0,93 (0,70 ; 1,22) | 0,64 (0,26 ; 1,06) |
| Th4 | 0,76 (0,40 ; 1,29) | 1,05 (0,85 ; 1,20) | 0,72 (0,38 ; 1,45) |
| Th5 | 0,94 (0,38 ; 2,04) | 1,06 (0,99 ; 1,30) | 1,05 (0,38 ; 2,66) |
| Th6 | 1,16 (0,73 ; 2,42) | 1,24 (0,98 ; 1,55) | 1,36 (0,83 ; 3,37) |
| Th7 | 1,62 (0,68 ; 2,60) | 1,15 (0,98 ; 1,88) | 2,01 (0,73 ; 3,41) |
| Th8 | 1,45 (0,76 ; 2,65) | 1,08 (0,94 ; 1,64) | 1,65 (0,82 ; 4,34) |
| Th9 | 1,33 (0,74 ; 1,91) | 1,02 (0,86 ; 1,38) | 1,46 (0,82 ; 2,35) |
| Th10 | 1,02 (0,40 ; 1,27) | 0,95 (0,66 ; 1,15) | 0,93 (0,38 ; 1,42) |
| Th11 | 0,82 (0,54 ; 1,38) | 0,85 (0,61 ; 1,16) | 0,71 (0,45 ; 1,60) |
| Th12 | 0,78 (0,33 ; 1,12) | 0,89 (0,64 ; 1,15) | 0,78 (0,24 ; 1,13) |
| L1 | 0,89 (0,38 ; 1,23) | 0,93 (0,71 ; 1,04) | 0,88 (0,27 ; 1,18) |
| L2 | 0,99 (0,68 ; 1,32) | 0,97 (0,81 ; 1,08) | 0,90 (0,55 ; 1,42) |
| L3 | 0,97 (0,82 ; 1,17) | 1,05 (0,87 ; 1,11) | 0,99 (0,83 ; 1,26) |
| L4 | 0,87 (0,76 ; 1,13) | 1,06 (0,90 ; 1,24) | 0,96 (0,68 ; 1,14) |
| L5 | 0,85 (0,65 ; 1,48) | 1,14 (0,80 ; 1,64) | 0,98 (0,69 ; 2,43) |

Для визуализации разницы величин площадей основания дуг позвонков были построены диаграммы Тьюки (рис. 17).

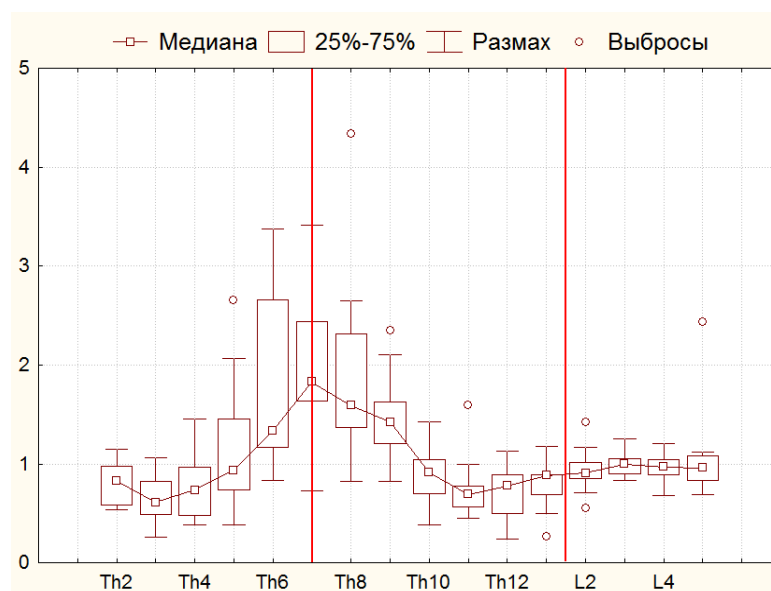


Рисунок 17. Показатели коэффициентов асимметрии площадей оснований дуг позвонков представлены в виде медианы, минимума и максимума

При анализе коэффициентов асимметрии ширины оснований дуг позвонков было выявлено, что наибольшее значение KA_{trd} имел на уровне Th7–Th8 (1,62; 1,45), в поясничном отделе KA_{trd} приближается к единице, что говорит об умеренно выраженной асимметрии. При анализе коэффициента асимметрии высоты основания дуг позвонков было отмечено, что все значения KA_{lngd} были приближены к единице, наибольшее отклонение отмечено на уровне Th6–Th7 позвонков, максимальное – на уровне Th6 (1,24), Th11 и Th12 позвонков (0,85; 0,89).

Коэффициент асимметрии площадей оснований дуг позвонков (KAS) имеет минимальное значение на уровне Th3 позвонка (0,64) и на уровне Th4 (0,72). Значения KAS достигают максимума на уровне Th7 позвонка (2,01). Это свидетельствует о том, что размеры площадей основания дуг по выпуклой стороне превышают значения площадей по вогнутой стороне в 2 раза. На уровне груднопоясничного перехода значения KAS позвонков также имеют достаточное отклонение от единицы, достигая на уровне Th11, Th12, L1 позвонков значений 0,71, 0,78 и 0,88 соответственно. Таким образом, можно отметить выраженные изменения костных структур тел позвонков на уровне грудной дуги позвоночника по показателям KAS у пациентов с

идиопатическим сколиозом типа Lenke VI. Одновременно с этим в поясничном отделе позвоночника коэффициенты асимметрии ширины (0,89 на уровне L1 позвонка; 0,99 – на уровне L2, 0,85 на уровне L5), высоты (0,93 и 0,97 на уровне L1 и L2 позвонков; 1,14 – на уровне L5) и площади основания (0,90 на уровне L2 позвонка; 0,98 – на уровне L5) дуг позвонков приближены к единице. На уровне груднопоясничного перехода Th11–L1 наблюдалась умеренно выраженная асимметрия (до 0,71 на уровне Th11 позвонка). Анализ методом корреляционных плеяд В.П. Терентьева был проведен для десяти анатомо-антропометрических параметров и показателей костных структур позвонков на протяжении дуг искривления (рис.18).

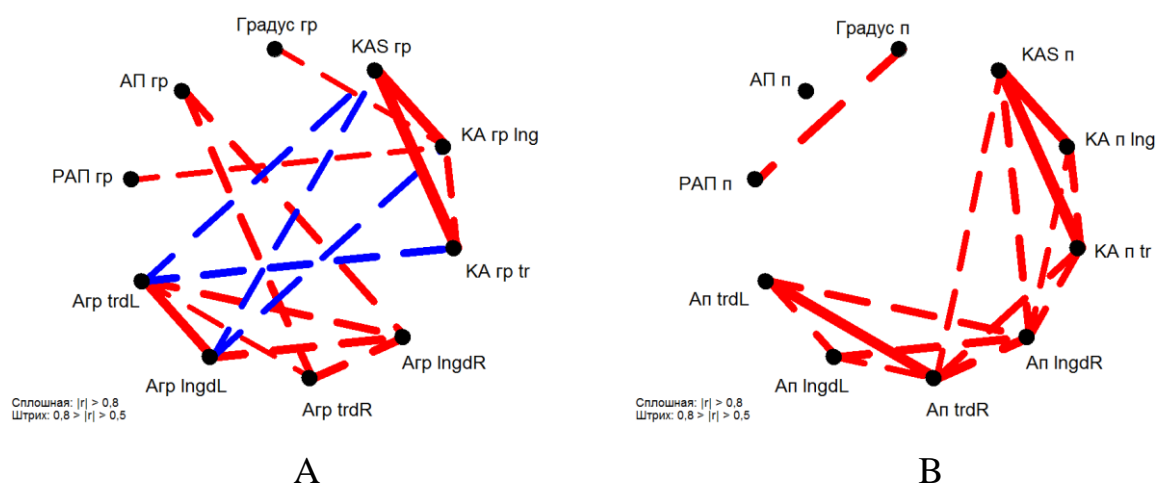


Рисунок 18. Диаграмма корреляционных плеяд В.П. Терентьева для грудного (А) и поясничного (В) отделов позвоночника. Сплошная линия – значения коэффициента корреляции Пирсона r , по модулю превышающие 0,8; $|r| > 0,8$; пунктирная линия – диапазон: $0,5 < |r| < 0,8$; толщина линий пропорциональна соответствующим значениям модуля r ; Красные линии – положительная связь ($r > 0$), синие – отрицательная ($r < 0$). Градус гр, Градус п – углы деформации по Cobb в грудном и поясничном отделах соответственно

С помощью метода корреляционного анализа выявлена плеяда $|r| > 0,8$ (сплошная линия на рис. 18 А, В), состоящая из признаков KAS, KAtrd и KAIng и в грудном, и в поясничном отделах позвоночника. Все три индекса в грудном отделе имеют обратную корреляцию с шириной и высотой основания дуги апикального позвонка по вогнутой стороне; в поясничном отделе – прямую

корреляционную связь с шириной и высотой основания дуги апикального позвонка также по вогнутой стороне. Все три показателя асимметрии определяется дугами вогнутой стороны: в грудном отделе – размерами левых дуг, и в поясничном – размерами правых.

3.4. Результаты магнитно-резонансной томографии

У пациентов, вошедших в исследование, не наблюдали интраканальной патологии (аномалий развития позвоночного канала и спинного мозга), а также ликвородинамических нарушений. Спинной мозг у всех пациентов располагался эксцентрично – был смещен к вогнутой стороне дуг искривления, имел гомогенную плотность. Конус спинного мозга располагался на уровне межпозвонкового диска Th12/L1 или L1 позвонка без признаков фиксации спинного мозга, разделение на корешковые нити конского хвоста – четкое. Карман твердой мозговой оболочки не деформирован. Стеноза позвоночного канала не было. Нарушений прохождения корешков, изменений дурального мешка также не выявлено. Интраканальных патологических включений не определялось.

Выполнение МРТ у пациентов с идиопатическим сколиозом необходимо для исключения интраканальной патологии, а также для определения положения спинного мозга и величины резервных пространств позвоночного канала с целью исключения грубых неврологических расстройств при проведении корригирующих маневров во время хирургического вмешательства и возможности установки транспедикулярных элементов.

ГЛАВА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ СКОЛИОЗОМ И ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

В рамках работы проведено генотипирование четырех полиморфизмов (SNP-маркеры) трех генов: MTHFR 677 C>T (rs 1801133), MTHFR 1298 A>C (rs 1801131), MTR 2756 A>G (rs 1805087), MTRR 66 A>G (rs 1801394).

Результаты генотипирования по исследуемым полиморфизмам у пациентов с тяжелыми формами идиопатического сколиоза и у здоровых детей (контрольная группа) представлены в таблицах 14 и 15.

Таблица 14

Результаты генотипирования полиморфизмов генов фолатного цикла у
детей с идиопатическим сколиозом

| MTHFR 1298C Glu429Ala | | | MTHFR C677T A223V | | | MTR A2756G Asp919Gly | | | MTRR A66G Ile22Met | | |
|--------------------------|--------|----|----------------------|--------|----|-------------------------|--------|----|-----------------------|--------|----|
| Генотип | Кол-во | % | Генотип | Кол-во | % | Генотип | Кол-во | % | Генотип | Кол-во | % |
| AA | 80 | 42 | CC | 109 | 57 | AA | 113 | 59 | AA | 44 | 23 |
| AC | 87 | 46 | CT | 71 | 37 | AG | 69 | 36 | AG | 92 | 48 |
| CC | 25 | 13 | TT | 12 | 6 | GG | 10 | 5 | GG | 56 | 29 |

Таблица 15

Результаты генотипирования полиморфизмов генов фолатного цикла у детей
контрольной группы

| MTHFR A1298C Glu429Ala | | | MTHFR C677T A223V | | | MTR A2756G Asp919Gly | | | MTRR A66G Ile22Met | | |
|---------------------------|--------|----|----------------------|--------|----|-------------------------|--------|----|-----------------------|--------|----|
| Генотип | Кол-во | % | Генотип | Кол-во | % | Генотип | Кол-во | % | Генотип | Кол-во | % |
| AA | 54 | 49 | CC | 62 | 56 | AA | 58 | 53 | AA | 24 | 22 |
| AC | 43 | 39 | CT | 37 | 34 | AG | 45 | 41 | AG | 52 | 47 |
| CC | 13 | 12 | TT | 11 | 10 | GG | 7 | 6 | GG | 34 | 31 |

При сравнении характера распределения генотипов между сводной группой больных ИС и контрольной группой не выявлено статистически значимых различий (см. табл. 14, 15).

Сравнительный анализ частоты аллелей и генотипов по полиморфизму A1298C гена MTHFR показал, что генотип CC встречается в группе детей с идиопатическим сколиозом и в группе здоровых детей практически в равном количестве – 13% и 12% соответственно. Аналогичная закономерность прослеживается и для других выбранных нами для исследования полиморфизмов генов. Так, например, для полиморфизма C677T гена MTHFR генотип TT встречается в 6% наблюдений в группе детей с деформацией позвоночника и в 10% случаев в контрольной группе. Для полиморфизма A2756G гена MTR генотип GG встречается в 5% и 6% соответственно. Для полиморфизма A66G гена MTRR генотип GG встречается в 29% случаев в группе детей с идиопатическим сколиозом и в 31% – у здоровых детей.

Необходимо подчеркнуть, что для каждого типа идиопатического сколиоза по классификации L. Lenke характерны свои анатомо-антропометрические параметры костных структур позвонков в основной дуге искривления, различная выраженность и взаимосвязь их пространственных взаимоотношений. Эти особенности обусловлены различной величиной сколиотического компонента искривления, ротации вершинного позвонка, а также структуральными нарушениями. Вполне вероятно, что различные морфологические изменения, характерные для каждого варианта деформации, согласно международной классификации, могут иметь и различную этиологию, в том числе генетическую. Учитывая этот факт, мы оценили результаты распределения полиморфных вариантов генов фолатного цикла для каждого типа сколиоза отдельно и провели сравнительный анализ распределения генотипов.

Результаты генетического исследования пациентов с идиопатическим сколиозом и детей контрольной группы представлены в виде генотипов и в виде аллелей. В ходе работы отдельно сгруппированы генотипы, которые

содержат неблагоприятный аллель, то есть тот, который может являться предрасполагающим фактором риска развития патологии и прогрессирования деформации (рис. 19).

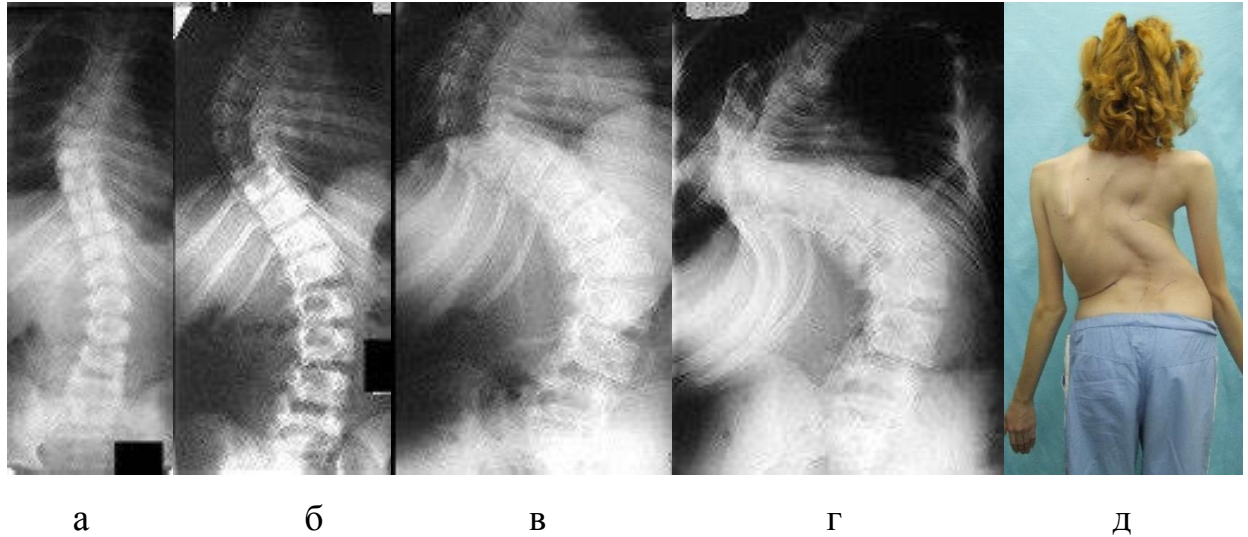


Рисунок 19. Рентгенограммы позвоночника пациентки в прямой проекции: а – в возрасте 12 лет; б – 13 лет; в – 14 лет; г – 16 лет; д – внешний вид пациентки с тяжелым идиопатическим сколиозом

Кроме того, был проведен анализ каждого полиморфизма гена фолатного цикла отдельно от остальных генов.

4.1 Полиморфизм A1298C гена MTHFR

Одним из вариантов полиморфизма гена MTHFR является замена нуклеотида аденина (A) на цитозин (C) в позиции 1298. В таблице 16 представлены результаты распределения частот аллелей и генотипов гена MTHFR A1298C у детей контрольной группы и пациентов с идиопатическим сколиозом различных типов по классификации L. Lenke.

Таблица 16

Распределение частот аллелей и генотипов гена MTHFR A1298C у детей контрольной группы и пациентов с различными типами идиопатического сколиоза

| MTHFR A1298C | Тип I | | Тип III | | Тип V | | Тип VI | | Контрольная группа, % (n=110) |
|--------------|--------|-------|---------|----|---------|-------|---------|-------|-------------------------------|
| | n=69 | % | n=48 | % | n=42 | % | n=33 | % | |
| A1298A | 28 | 40,58 | 24 | 50 | 18 | 42,86 | 15 | 45,45 | 52,73 |
| A1298C | 28 | 40,58 | 24 | 50 | 24 | 57,14 | 15 | 45,45 | 36,36 |
| C1298C | 13 | 18,84 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 9,1 | 10,91 |
| AC+CC | 45 | 59,42 | 24 | 50 | 14 | 57,14 | 18 | 54,55 | 47,27 |
| A | 84 | 60,87 | 72 | 75 | 60 | 71,43 | 45 | 68,18 | 70,91 |
| C | 54 | 39,13 | 24 | 25 | 24 | 28,57 | 21 | 31,82 | 29,09 |
| p | p=0,05 | | p=0,002 | | p<0,001 | | p=0,429 | | |

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов по полиморфизму A1298C гена MTHFR в группах пациентов со сколиотической деформацией позвоночника и детей без деформации позвоночника выявил статистически значимые различия в их распределении. Среди детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I чаще встречались дети-носители аллеля C (59,42%), то есть пациенты с генотипами AC и CC по сравнению с детьми контрольной группы (47,27%).

В группах детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke III и Lenke V аллель C встречался в 50% и 57,14% соответственно. При этом генотип CC чаще наблюдался у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I (18,84%), тогда как в группах детей с идиопатическим сколиозом типов Lenke III и Lenke V не оказалось детей-носителей генотипа CC. В группе детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke VI генотип CC встречался в 9,1% наблюдений, в группе контроля – в 10,91% случаев, что почти в 2 раза меньше, чем в группе детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I (18,84%). Однако

полученные результаты у этой группы пациентов не являются статистически значимыми ($p=0,429$).

На рисунке 20 представлена диаграмма распределения частот генотипов гена MTHFR A1298C в группах детей с идиопатическим сколиозом разных типов по L. Lenke и здоровых детей. Для детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I неблагоприятный аллель С в гене A1298C встречается чаще по сравнению с другими типами идиопатического сколиоза и по сравнению с детьми контрольной группы.

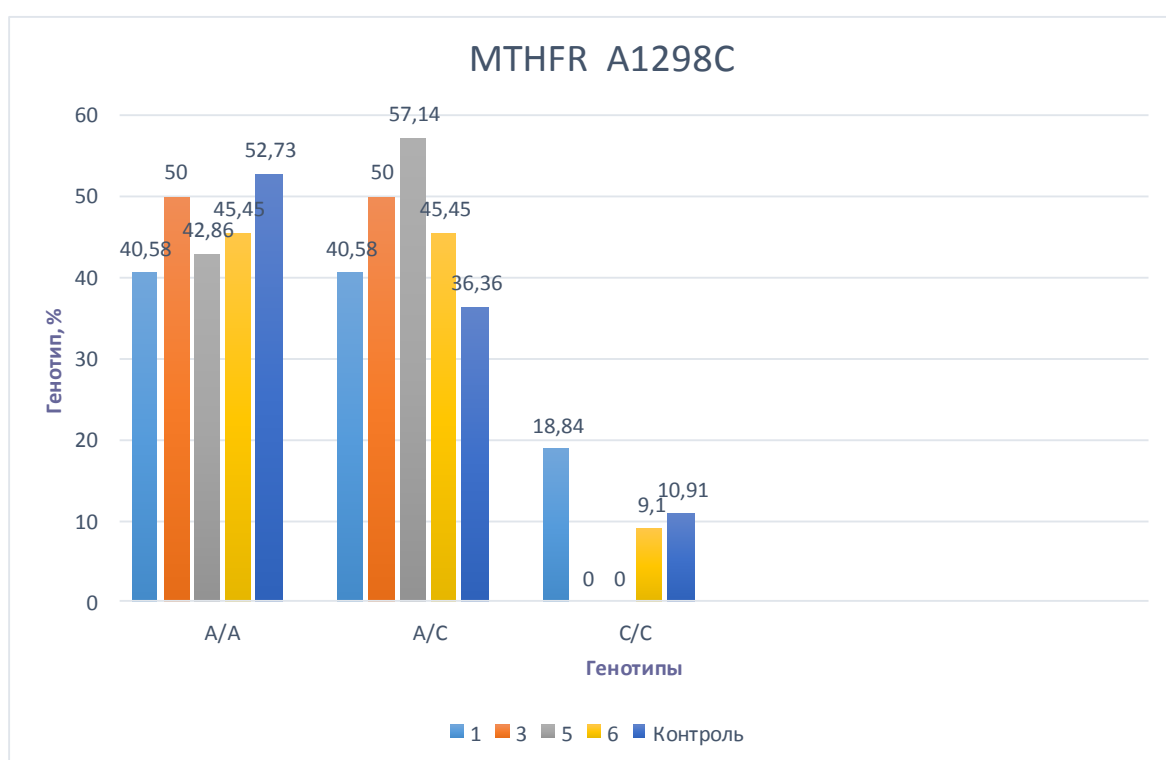


Рисунок 20. Распределение частот генотипов гена MTHFRA1298C в группах детей с различными типами идиопатического сколиоза и здоровых детей

На рисунке 21 представлены результаты генетического исследования по полиморфизму A1298C гена MTHFR в группе детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I и здоровых детей.

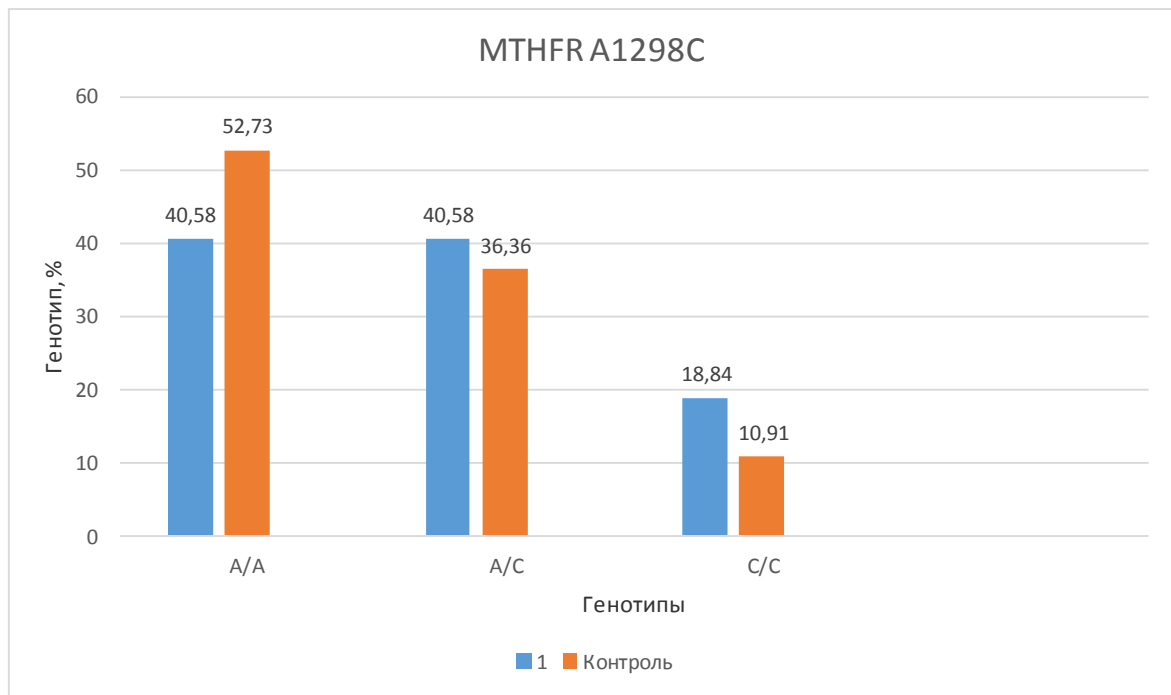


Рисунок 21. Распределение частот генотипов гена MTHFR A1298C в группе детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I и здоровых детей

Отношение шансов (OR), то есть вероятность развития и прогрессирования деформации позвоночника при наличии в генотипе неблагоприятного аллеля С по исследуемому полиморфизму для группы детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I по сравнению с детьми контрольной группы, составляет 1,63 (95% CI 1,93–2,86). Это говорит о том, что неблагоприятный аллель С непосредственно связан с формированием и прогрессирующим характером течения искривления позвоночного столба в исследуемой группе детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I ($OR > 1$). Для оценки статистической значимости различий двух групп (дети с идиопатическим сколиозом типа Lenke I и контрольная группа) по данному полиморфизму рассчитывали значение критерия χ^2 . Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составило 4,276; связь между факторным и результативным признаками близка к статистически значимой, уровень значимости $p = 0,05$. В группах детей с идиопатическим сколиозом типов Lenke III и Lenke V неблагоприятный аллель С встречался в гетерозиготном варианте генотипов (AC).

Отношение шансов (OR) выявления неблагоприятного аллеля С по исследуемому полиморфизму гена MTHFR A1298C в группе детей с идиопатическим сколиозом Lenke III по отношению к группе здоровых детей составило 1,12 (95% CI 1,64–1,94), $\chi^2 = 13,37$, при критическом значении χ^2 ($p < 0,01$) = 9,21, $p = 0,002$. Для детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke V OR = 1,49 (95% CI 1,85–2,60), $\chi^2 = 16,78$, при критическом значении χ^2 ($p < 0,01$) = 9,32, $p < 0,001$, что свидетельствует о высокой степени значимости имеющихся различий. Для групп детей с идиопатическим сколиозом Lenke III и Lenke V показатель OR > 1, что также свидетельствует о наличии связи неблагоприятного аллеля С с развитием и прогрессированием деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе данных типов, как и при идиопатическом сколиозе типа Lenke I, несмотря на отсутствие неблагоприятного аллеля С в гетерозиготном состоянии (СС) у детей с деформациями III и V типов.

У детей с идиопатическим сколиозом VI типа по Lenke показатель OR равен 1,34 (95% CI 0,77–2,33), что больше единицы. Но связь между наличием неблагоприятного аллеля и развитием деформации при идиопатическом сколиозе данного типа по сравнению с контрольной группой является статистически незначимой при $p = 0,429$ ($p > 0,05$) и значение критерия $\chi^2 = 1,695$ при критическом значении $\chi^2 = 5,991$ ($p < 0,05$). Следовательно, наличие полиморфного неблагоприятного варианта (то есть генотипов АС и СС) гена MTHFR A1298C в группе детей с идиопатическим сколиозом Lenke VI не является предрасполагающим фактором риска развития деформации данного типа.

Изолированно наличие неблагоприятного полиморфного варианта исследуемого гена при его статистически значимой связи с развитием патологического состояния не является фактором риска развития заболевания. Риск развития заболевания возможен при наличии нескольких неблагоприятных полиморфизмов генов. Таким образом, при наличии неблагоприятного аллеля в локусе гена MTHFR A1298C для гена MTRR A66G

отмечается наличие генотипов, содержащих неблагоприятный аллель в 78% случаев, в то время как для генов MTHFR C677T и MTR A2756G неблагоприятные аллели, при наличии таковых в гене MTHFR A1298C, встречаются в 24% и 37% случаев соответственно.

4.2. Полиморфизм C677T гена MTHFR

Вариант мутации гена MTHFR, в котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677, относящейся к 4-му экзону, заменен на тимидин (Т), приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина в сайте связывания фолата. Такой полиморфизм MTHFR обозначается как полиморфизм C677T и наследуется аутосомно-рецессивно.

Результаты распределения частот аллелей и генотипов гена MTHFR C677T у детей контрольной группы и детей с идиопатическим сколиозом различных типов по классификации L.Lenke представлены в таблице 17.

Таблица 17

Распределение частот аллелей и генотипов гена MTHFR C677T у детей контрольной группы и детей с идиопатическим сколиозом

| MTHFR C677T | Тип I | | Тип III | | Тип V | | Тип VI | | Контроль % (n=110) |
|----------------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|-----------------------|
| | n=69 | % | n=48 | % | n=42 | % | n=33 | % | |
| C677C | 38 | 55,07 | 24 | 50 | 18 | 42,86 | 30 | 90,91 | 58,18 |
| C677T | 27 | 39,13 | 18 | 37,5 | 21 | 50 | 3 | 9,09 | 31,82 |
| T677T | 4 | 5,8 | 6 | 12,5 | 3 | 7,14 | 0 | 0 | 10 |
| CT+TT | 31 | 44,93 | 24 | 50 | 24 | 57,14 | 3 | 9,09 | 41,82 |
| C | 103 | 74,64 | 66 | 68,75 | 57 | 67,86 | 63 | 95,45 | 74,09 |
| T | 35 | 25,36 | 30 | 31,25 | 27 | 32,14 | 3 | 4,55 | 25,91 |
| | p=0,413 | | p=0,045 | | p=0,035 | | p<0,001 | | |

На рисунке 22 представлена диаграмма сравнительного распределения генотипов по исследуемому полиморфизму гена MTHFR по группам пациентов с идиопатическим сколиозом и здоровых детей.

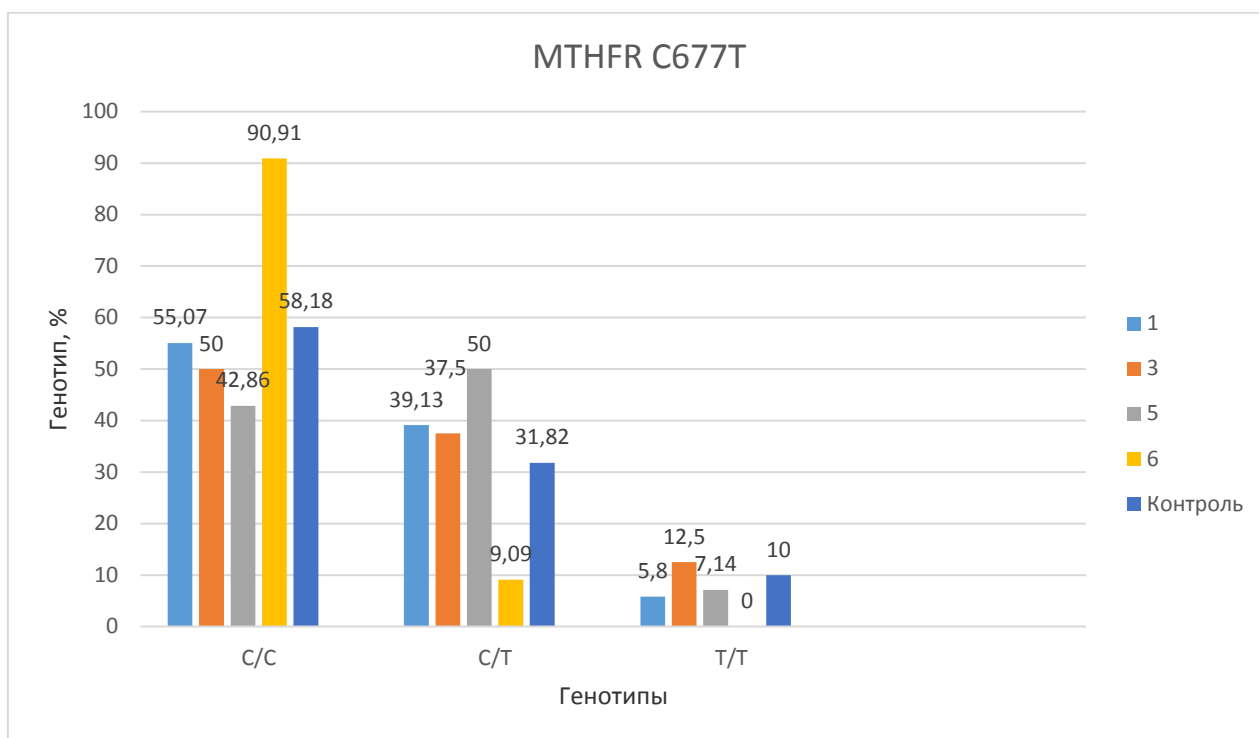


Рисунок 22. Диаграмма распределения частот генотипов гена MTHFR C677T в группах детей с различными типами идиопатического сколиоза и здоровых детей

При генотипировании по полиморфизму C677T гена MTHFR в группах детей с идиопатическим сколиозом типов Lenke III и Lenke V чаще встречается неблагоприятный аллель T (то есть генотипы CT и TT), в 50% и 57,14% соответственно, в сравнении с контрольной группой – 41,82%. В группе детей с деформацией III типа отмечена также высокая частота встречаемости неблагоприятного гомозиготного генотипа (TT) в сравнении с группами детей с деформациями других типов и группой здоровых детей – в 12,5% случаев. Отношение шансов (OR) выявления неблагоприятного аллеля T в группе детей с деформацией типа Lenke III и в контрольной группе составило 1,39 (95% CI 1,80–2,43), то есть $OR > 1$. Это свидетельствует о том, что неблагоприятный аллель может являться фактором развития и прогрессирования деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе III типа по Lenke. Значение критерия χ^2 для данной группы детей при сравнительном анализе с контрольной группой составило 5,21, критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 5,19. Следовательно,

связь между наличием неблагоприятного аллеля и формированием и прогрессирующим характером течения искривления позвоночного столба является статистически значимой, уровень значимости $p=0,045$ ($p<0,05$).

В группе детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I неблагоприятные генотипы СТ и ТТ встречались в 44,93% наблюдений. Показатель $OR=1,14$ (95%CI 0,65–1,97), то есть $OR>1$, что говорит о возможности неблагоприятного аллеля Т, который является фактором риска формирования и прогрессирующего характера течения деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе данного типа. Значение $\chi^2 = 1,77$, при критическом значении χ^2 при уровне значимости $p<0,05$, равном 5,99, следовательно, связь между предполагаемым фактором риска и развитием идиопатической деформации позвоночника является статистически не значимой – $p=0,413$.

Для группы детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke V значение OR составило 1,86 (95% CI 1,06–3,25), что говорит о положительной связи между развитием данного типа деформации позвоночника и наличием неблагоприятных полиморфных вариантов в гене MTHFR C677T. Значение критерия χ^2 составило 6,71, критическое значение χ^2 при уровне значимости $p<0,05$ составляет 5,99. Это доказывает, что связь между наличием неблагоприятного аллеля и развитием и прогрессированием деформации позвоночника в исследуемой группе детей по сравнению с контрольной группой статистически значима при уровне значимости $p=0,035$ ($p<0,05$).

В группе детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke VI наблюдалось наименьшее количество детей с неблагоприятным аллелем Т по сравнению с другими типами идиопатического сколиоза по классификации L. Lenke, а также по сравнению с контрольной группой – 9,09% случаев, неблагоприятный генотип ТТ выявлен не был. Эту особенность иллюстрирует рисунок 23.

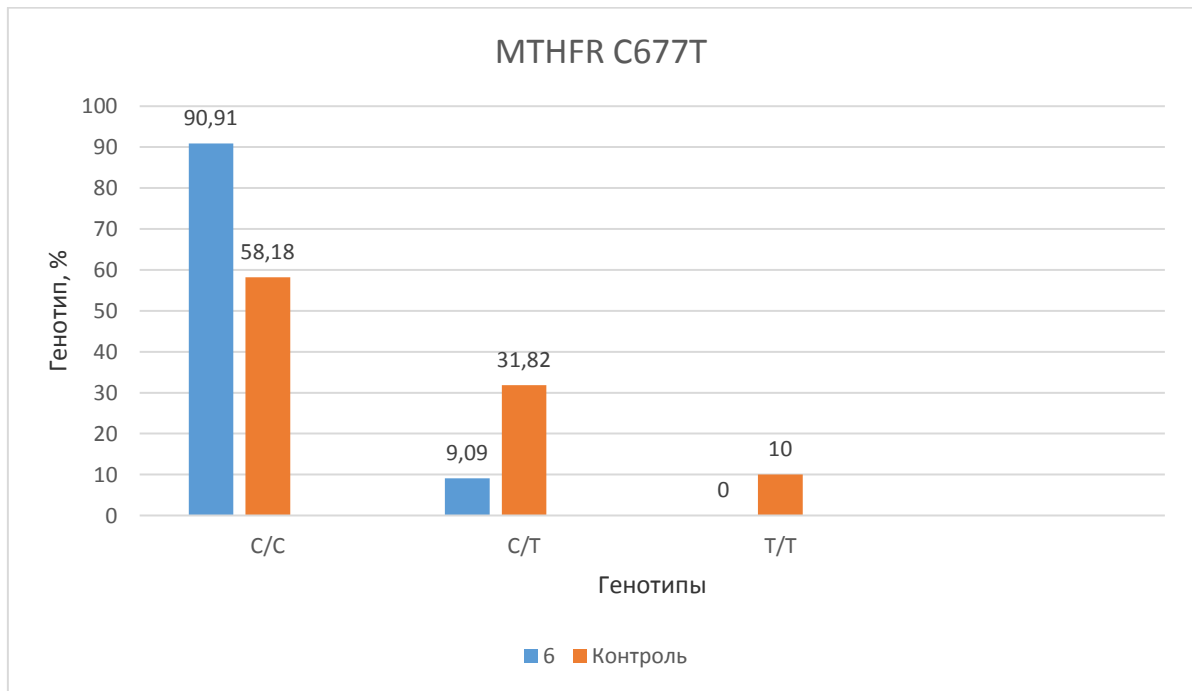


Рисунок 23. Распределение частот генотипов гена MTHFR C677T в группе детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke VI и здоровых детей

Для группы детей с идиопатическим сколиозом Lenke VI отношение шансов (OR) выявления неблагоприятного аллеля T по сравнению с контрольной группой составило 0,14 (95% CI 0,06–0,31), что говорит об отрицательной ассоциации наличия неблагоприятных полиморфных вариантов гена MTHFR C677T (генотипы CT и TT) с развитием и прогрессированием деформации у детей с идиопатическим сколиозом Lenke VI. Связь между наличием неблагоприятного аллеля в группе детей с деформацией VI типа и в контрольной группе является статистически значимой, т.к. значение критерия χ^2 составляет 30,21 при критическом значении χ^2 ($p < 0,01$) = 9,21, $p < 0,001$.

Частота встречаемости неблагоприятных генотипов в исследуемых генах фолатного цикла при наличии неблагоприятных полиморфных вариантов гена MTHFR C677T распределяется следующим образом: для гена MTRR A66G отмечается наличие генотипов, содержащих неблагоприятный аллель в 30%

случаев (что является наибольшим значением по сравнению с другими генами), для гена MTR A2756G в 22% и для гена MTHFR A1298C – в 14,5%.

4.3. Полиморфизм A2756G гена MTR

Распределение частоты встречаемости полиморфизмов B12-зависимой метионин-синтазы (MTR2756 A>G) в проведенном исследовании показало следующие результаты, представленные в таблице 18.

Таблица 18

Распределение частот аллелей и генотипов гена MTR A2756G у детей контрольной группы и детей с идиопатическим сколиозом

| MTR A2756G | Тип I | | Тип III | | Тип V | | Тип VI | | Контроль % (n=110) |
|------------|---------|-------|---------|-------|--------|-------|--------|-------|--------------------|
| | n=69 | % | n=48 | % | n=42 | % | n=33 | % | |
| A2756A | 45 | 65,22 | 21 | 43,75 | 18 | 42,86 | 21 | 63,64 | 55,45 |
| A2756G | 20 | 28,98 | 24 | 50 | 21 | 50 | 12 | 36,36 | 43,64 |
| G2756G | 4 | 5,8 | 3 | 6,25 | 3 | 7,14 | 0 | 0 | 0,91 |
| AG+GG | 24 | 34,78 | 27 | 56,25 | 24 | 57,14 | 12 | 36,36 | 44,55 |
| A | 110 | 79,71 | 66 | 68,75 | 57 | 67,86 | 54 | 81,82 | 77,27 |
| G | 28 | 20,29 | 30 | 31,25 | 27 | 32,14 | 12 | 18,18 | 22,73 |
| | p=0,024 | | p=0,036 | | p<0,05 | | p=0,29 | | |

Наибольшая частота встречаемости генотипов AG, GG была отмечена в группах детей с идиопатическим сколиозом III и V типов по классификации L. Lenke – 56,25% и 57,14% соответственно. В контрольной группе генотипы, содержащие неблагоприятный аллель G, составили 44,55%, в группе детей с идиопатическим сколиозом I и VI типов они встречались в меньшем количестве – 34,78% и 36,36% соответственно. При этом в контрольной группе и в группе детей с VI типом сколиоза неблагоприятный аллель G встречался в основном в гетерозиготном состоянии (AG), генотип GG в контрольной группе был отмечен в 0,91% случаев, в группе детей с VI типом неблагоприятный генотип не встречался.

Для визуальной оценки данных таблицы была построена диаграмма распределения частот генотипов гена MTR A2756G в группах детей с идиопатическим сколиозом разных типов по классификации L. Lenke и здоровых детей (рис. 24).

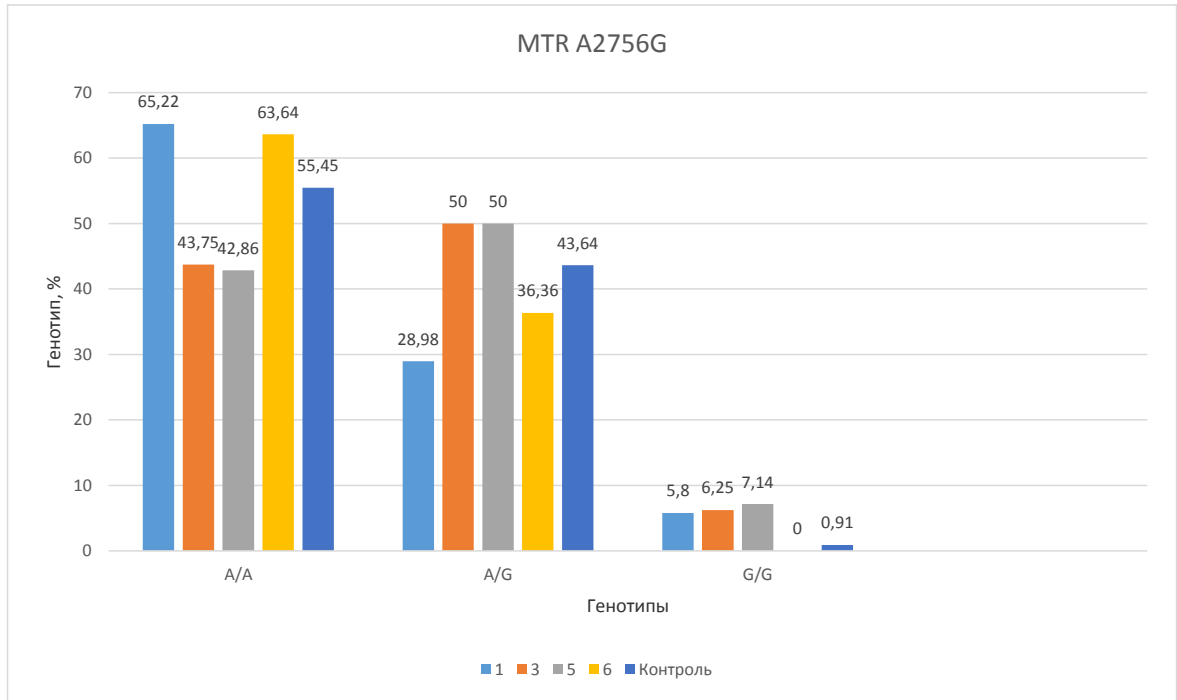


Рисунок 24. Распределение частот генотипов гена MTRA2756G в группах детей с различными типами идиопатического сколиоза и здоровых детей

Для детей с идиопатическим сколиозом типов Lenke III и Lenke V наблюдались противоположные закономерности в отношении распределения встречаемости неблагоприятного аллеля по сравнению с деформациями I и VI типов. На рисунках 24 и 25 представлены результаты генетического исследования полиморфизма A2756G гена MTR в группе детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke III и Lenke V и здоровых детей.

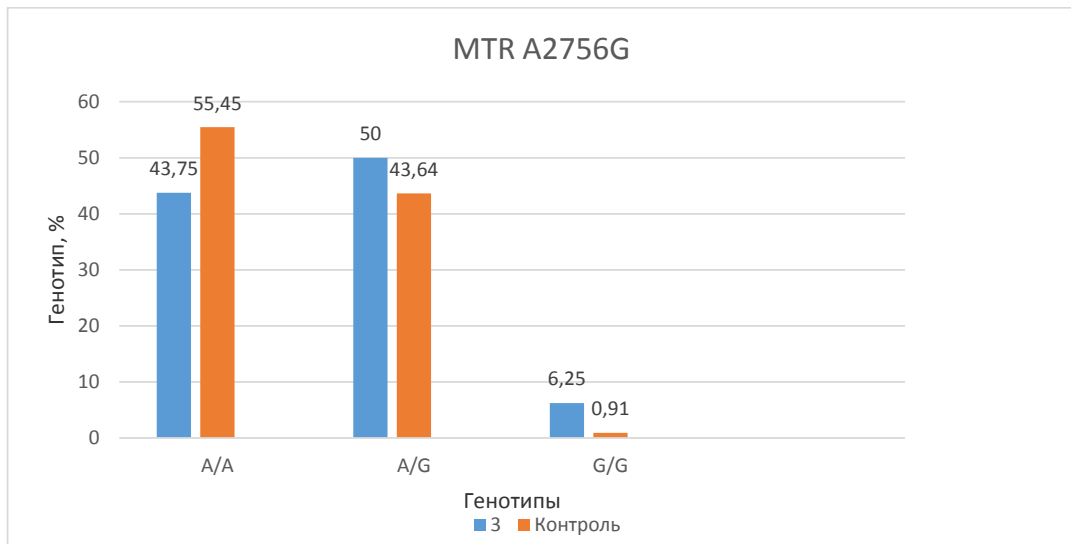


Рисунок 24. Распределение частот генотипов гена MTR A2756G в группе детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke III и здоровых детей

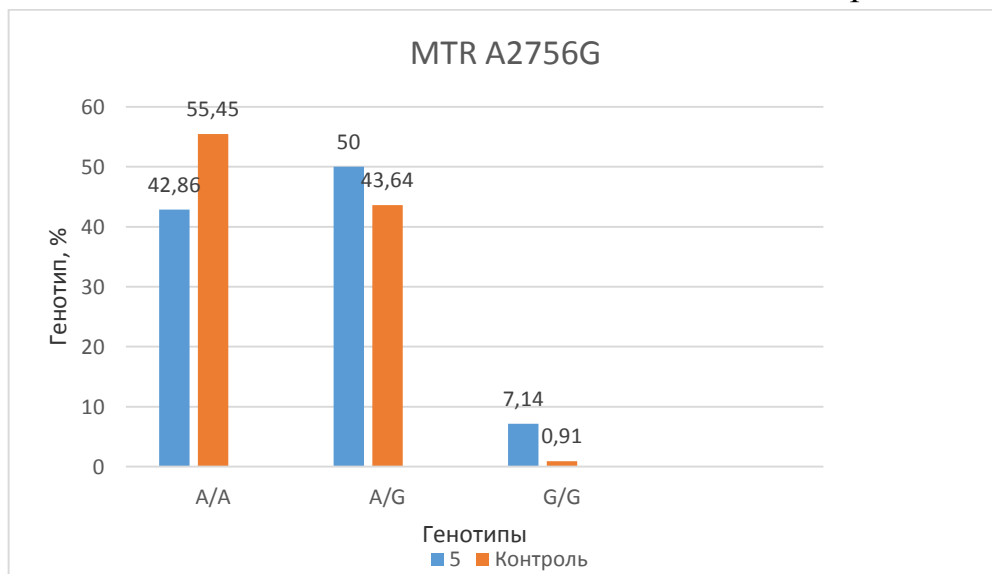


Рисунок 25. Распределение частот генотипов гена MTR A2756G в группе детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke V и здоровых детей

Для детей с идиопатическим сколиозом I типа отношение шансов (OR) составило 0,66 (95% CI 1,38–1,17), $OR < 1$, что говорит об отрицательной ассоциации наличия неблагоприятного аллеля G в генотипах данной группы детей. Это может свидетельствовать об отсутствии взаимосвязи с формированием и прогрессированием деформации позвоночника у пациентов с данным типом по L. Lenke. Значение критерия χ^2 при критическом значении χ^2 ($p=0,05$) 5,99 составило 7,49, $p=0,024$ ($p < 0,05$). Таким образом, отрицательная связь между предполагаемым фактором риска и развитием

деформации позвоночника в исследуемой группе по сравнению с контрольной является статистически значимой.

Для группы детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke VI OR составило 0,711 (95% CI 0,40–1,25), Значение критерия χ^2 составило 2,481, $p=0,29$ (при критическом значении χ^2 при уровне значимости $p<0,05$, равном 5,991). При статистической обработке данных молекулярно-генетического анализа группы детей с идиопатическим сколиозом VI типа по сравнению с группой контроля было выявлено, что наличие неблагоприятных полиморфных вариантов в гене MTRA 2756G не является фактором риска развития и прогрессирования деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе.

Для детей с идиопатической деформацией позвоночника типа Lenke III отношение шансов (OR), то есть предрасположенность к развитию и прогрессирующему течению деформации позвоночника при наличии неблагоприятного аллеля G по отношению к контрольной группе, составило 1,60 (95% CI 1,92–2,80). Это говорит о положительной ассоциации между наличием неблагоприятного аллеля G в генотипе по полиморфизму гена MTRA2756G и развитием сколиотической деформации III типа. Связь данных признаков статистически значима, так как значение критерия $\chi^2 = 5,91$ (критическое значение χ^2 ($p<0,05$)= 5,17) при уровне значимости $p=0,036$. Для детей с V типом деформации по Lenke значение OR, также как при идиопатическом сколиозе Lenke III, было больше 1 и составило 1,66 (95% CI 1,05–2,90) при значении критерия χ^2 6,352 (и уровне достоверности $p<0,05$). В группах детей с идиопатическим сколиозом типов Lenke III и Lenke V полиморфизм гена B12-зависимой метионин-синтазы (MTR 2756 A>G) является предрасполагающим фактором развития и прогрессирующего варианта течения деформации позвоночника.

Для полиморфизма гена MTR A2756G характерно наличие неблагоприятного аллеля G в сочетании с неблагоприятными полиморфными

вариантами гена MTHFR A1298C в 21% случаев, гена MTHFR C677T – в 23% случаев и гена MTRR A66G – в 32% наблюдений.

4.4. Полиморфизм A66G гена MTRR

Полиморфизм гена метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G влечет за собой нарушение метаболизма гомоцистеина. В таблице 19 приведено распределение частоты встречаемости генотипов и аллелей гена MTRR A66G по выделенным группам. В проведенном исследовании неблагоприятный генотип GG наиболее часто встречался в группе детей с V типом по Lenke (42,86% наблюдений). При этом частота встречаемости гетерозиготного генотипа с неблагоприятным аллелем (AG) в этой группе детей была наименьшей – 21,43%, в сравнении с контрольной группой (49,09%) и у пациентов с III и VI типами идиопатического сколиоза (43,75% и 63,64%). В группе пациентов с VI типом сколиоза генотип AG отмечен в 63,64%, что достоверно чаще, чем в других группах, хотя генотип GG в этой группе имел самую низкую частоту встречаемости (9,09%). Надо отметить, что в целом неблагоприятный аллель G чаще встречался в группах детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I и Lenke III (78,26% и 81,25% соответственно) при 75,45% случаев в контрольной группе и 64,29% и 72,73% в группах детей с деформацией типа Lenke V и Lenke VI.

Таблица 19

Распределение частот аллелей и генотипов гена MTRRA66G у детей контрольной группы и детей с идиопатическим сколиозом

| MTRR A66G | Тип I | | Тип III | | Тип V | | Тип VI | | Контроль %(n=110) |
|-----------|--------|-------|---------|-------|---------|-------|--------|-------|----------------------|
| | n=69 | % | n=48 | % | n=42 | % | n=33 | % | |
| A66A | 15 | 21,74 | 9 | 18,75 | 15 | 35,71 | 9 | 27,27 | 24,55 |
| A66G | 37 | 53,62 | 21 | 43,75 | 9 | 21,43 | 21 | 63,64 | 49,09 |
| G66G | 17 | 24,64 | 18 | 37,5 | 18 | 42,86 | 3 | 9,09 | 26,36 |
| AG+GG | 54 | 78,26 | 39 | 81,25 | 27 | 64,29 | 24 | 72,73 | 75,45 |
| A | 67 | 48,55 | 39 | 40,63 | 39 | 46,43 | 39 | 59,09 | 49,1 |
| G | 71 | 51,45 | 57 | 59,37 | 45 | 53,57 | 27 | 40,91 | 50,9 |
| | p=0,83 | | p=0,22 | | p<0,001 | | p<0,01 | | |

Для визуальной оценки результатов была построена диаграмма распределения генотипов гена MTRR A66G у детей контрольной группы и детей с идиопатическим сколиозом разных типов по L. Lenke (рис. 26).

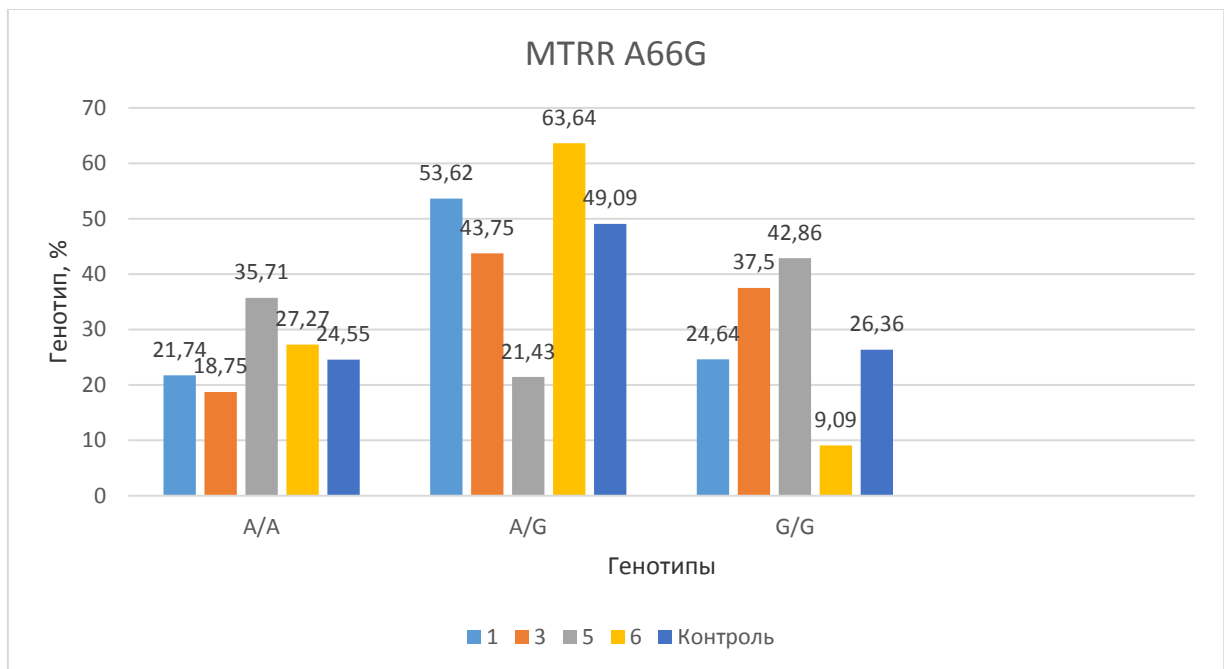


Рисунок 26. Диаграмма распределения частот генотипов гена MTRR A66G в группах детей с различными типами идиопатического сколиоза и здоровых детей

При статистической обработке данных мы выявили, что полиморфизм гена MTRR A66G в группах детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I и Lenke III может быть фактором риска развития и прогрессирования деформации позвоночника: отношение шансов (OR) соответственно равно 1,17 (95% CI 0,61–2,26) и 1,41 (95% CI 0,72–2,78). Однако эти данные не являются статистически значимыми, так как значение критерия χ^2 для группы детей с деформацией Lenke I составляет 0,37 при $p=0,83$ и для Lenke III $\chi^2 = 3,01$ при $p=0,22$. Несмотря на то, что в группе детей с деформацией типов Lenke V и Lenke VI достаточно высокая частота встречаемости неблагоприятных генотипов, гомо- и гетерозиготных соответственно, для этих групп детей риск развития деформации позвоночника не зависит от полиморфизма выбранного нами гена. Отношение шансов (OR) для группы детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke V составило 0,31 (95% CI 0,32–1,08) при статистически высоко значимой связи между признаками со

значением критерия χ^2 17,37 ($p < 0,001$), для детей с деформацией VI типа – 0,87 (95% CI 0,46–1,64) при χ^2 10,33 ($p < 0,01$).

При выявлении неблагоприятных аллелей в гене MTRRA66G было отмечено, что в исследуемых генах фолатной группы наличие генотипов, содержащих неблагоприятный аллель, распределялось следующим образом: для гена MTHFR C677T в 33%, для гена MTRRA2756G в 32%, а для гена MTHFRA1298C в 45% случаев.

При статистически незначимой разнице распределения частоты встречаемости неблагоприятных генотипов исследуемых генов фолатного цикла в сводной группе больных ИС и контрольной группе, надо отметить достоверные различия в частоте распределения гомо- и гетерозиготных генотипов, содержащих неблагоприятный аллель, между детьми контрольной группы и детьми с идиопатическим сколиозом разных типов по классификации L.Lenke. Полученные результаты говорят о том, что существует достоверная разница в предрасположенности к формированию и развитию данных типов искривления позвоночного столба с молекулярно-генетической точки зрения. Кроме того, анализ полиморфизмов генов фолатного цикла с определенной долей достоверности может предполагать прогрессирование деформации позвоночника при различных типах идиопатического сколиоза и, следовательно, выявление неблагоприятных полиморфных вариантов генов фолатной группы может служить важным диагностическим маркером наследственной природы идиопатического сколиоза.

ГЛАВА 5

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАТОМО-АНТРОПОМЕТРИЧЕСКОГО И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ СКОЛИОЗОМ

В нашей работе оценены результаты клинико-рентгенологического и молекулярно-генетического обследований 192 детей в возрасте от 12 до 18 лет с идиопатическим сколиозом III и IV степеней в период с 2016 по 2019 год. Согласно классификации L. Lenke все пациенты с идиопатическим сколиозом были разделены на 4 группы: I, III, V и VI типы. Для каждой группы в отдельности был проведен анализ анатомических параметров костных структур позвонков в основной дуге деформации, их пространственных взаимоотношений, а также результатов молекулярно-генетического исследования. На основании полученных данных в каждой группе исследования выполнена сравнительная оценка разных типов деформаций между собой, а также с группой здоровых детей.

5.1. Анализ результатов анатомо-антропометрического и молекулярно-генетического исследований у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I

В группе детей с деформацией типа Lenke I по анатомо-антропометрическим показателям костных структур тел позвонков в грудном и поясничном отделе позвоночника были найдены закономерности, характерные для данного типа искривлений. Для пациентов с таким типом деформации при наличии основной структуральной правосторонней грудной сколиотической дуги характерны выраженные изменения на вершине искривления. Наибольшая асимметрия правых и левых параметров оснований дуг позвонков наблюдалась именно в грудном отделе позвоночника.

Также для данного типа деформации было выявлено наличие положительной корреляционной связи между величиной угла сколиотической

деформации и ротации апикального позвонка с коэффициентом асимметрии высоты корней дуг позвонков. Надо отметить, что величина угла деформации и РАП не имеют корреляции с коэффициентом асимметрии ширины дуг вершинного позвонка и значением ширины корня дуги по вогнутой (левой) стороне деформации. Таким образом, выявленная сильная корреляционная связь между величиной основной дуги деформации, ротацией апикального позвонка и коэффициентом асимметрии высоты корней дуг на его уровне у детей с правосторонним идиопатическим сколиозом грудной локализации отражает закономерности формирования и развития структуральных изменений, происходящих в позвонках в результате сколиотического процесса.

Так, для сколиотической деформации типа Lenke I характерно наличие выраженной асимметрии показателей костных структур позвонков в грудном отделе позвоночника на вершине основной дуги деформации, наличие противоискривления в поясничном отделе, которое является неструктуральным и имеет незначительную асимметрию показателей костных структур тел позвонков. Кроме того, для деформации этого типа характерна прямая корреляционная связь между величиной угла деформации и ротацией апикального позвонка. На рисунке 27 отражены изменения коэффициентов асимметрии ширины, высоты и площади оснований дуг позвонков, которые отражают имеющиеся особенности и закономерности изменений костных структур позвонков при деформации I типа, происходящих в грудном отделе позвоночника в результате сколиотического процесса.

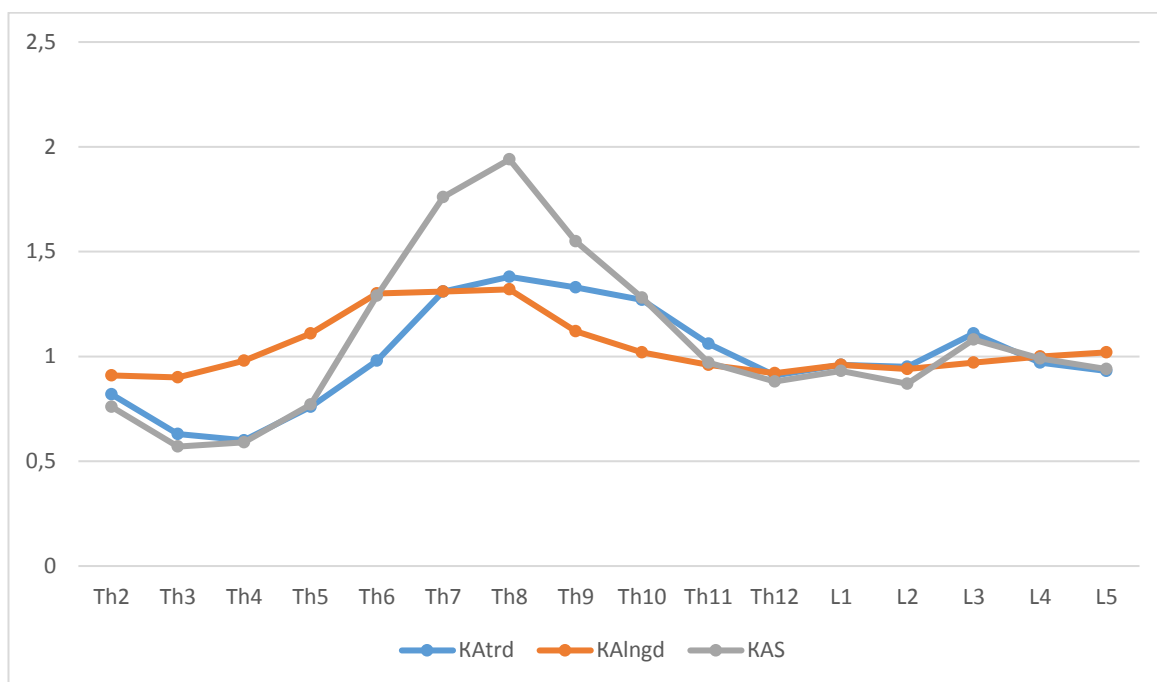


Рисунок 27. Средние показатели коэффициентов асимметрии ширины, высоты и площади оснований дуг позвонков в основной дуге искривления при идиопатическом сколиозе типа Lenke I

При проведении молекулярно-генетического исследования у группы детей со сколиозом типа Lenke I были отмечены следующие изменения.

Исследование полиморфизма гена MTHFR A1298C показало, что среди детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I чаще встречались дети-носители аллеля С (59,42% случаев), то есть пациенты с генотипами АС и СС, по сравнению с детьми контрольной группы (47,27%). При этом генотип СС у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I встречался в 18,84% случаев, тогда как в группах детей с идиопатическим сколиозом типов Lenke III и Lenke V вообще не оказалось детей-носителей генотипа СС. В контрольной группе детей неблагоприятный генотип был выявлен почти в 2 раза реже, чем в группе детей с ИС типа Lenke I.

При анализе распределения генотипов гена MTHFR C677T в группе детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I генотипы СТ и ТТ встречались в 44,93%. Гетерозиготный вариант (СТ) при этом составил 39,13%, гомозиготный генотип по неблагоприятному аллелю (ТТ) составил 5,8%. В контрольной группе детей неблагоприятный аллель Т выявлен в 41,82%

наблюдений. При исследовании полиморфизма гена MTRR A66G в группе детей с идиопатическим сколиозом I типа неблагоприятный аллель G наблюдался в 34,78% случаев (AG28,98%,GG 5,8%), тогда как в контрольной группе генотипы, содержащие неблагоприятный аллель, составили 44,55%. При исследовании распределения генотипов гена MTRR A66G было отмечено, что полиморфные варианты данного гена, содержащие неблагоприятный аллель, встречаются довольно часто при всех типах идиопатического сколиоза. Так, например, при типе Lenke I частота встречаемости аллеля G составила 78,26%, в гетерозиготном виде – 53,62%, в гомозиготном – 24,64%; в контрольной группе – 75,45% случаев. Таким образом, для типа Lenke I наибольшее количество полиморфных вариантов, содержащих неблагоприятные аллели, по генам фолатной группы обнаружено в локусе гена MTHFR A1298C и MTRR A66G, что отражено в графике на рисунке 28.

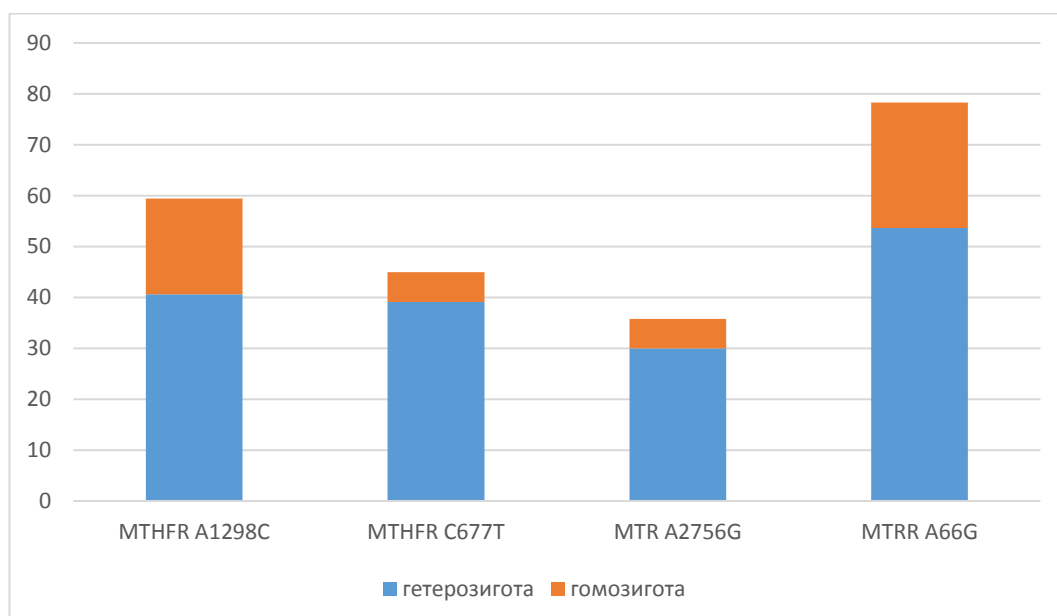


Рисунок 28. Распределение полиморфных вариантов генов фолатного цикла, содержащих неблагоприятные аллели, у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke I

При статистической обработке результатов молекулярно-генетического исследования связь между наличием неблагоприятного аллеля для гена MTHFR A1298C, развитием и прогрессирующим характером течения

деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе типа Lenke I положительная и близка к статистически значимой (уровень значимости $p=0,05$). Для полиморфизмов генов MTHFR C677T и MTRR A66G по показателю отношения шансов риск формирования сколиоза I типа связан с полиморфизмом данного гена, однако связь между этими признаками является статистически не значимой. Таким образом, в развитии и прогрессировании деформации типа Lenke I из генов фолатной группы фактором риска может являться наличие в генотипе ребенка неблагоприятных полиморфных вариантов гена MTHFR A1298C ($p=0,05$).

5.2. Анализ результатов анатомо-антропометрического и молекулярно-генетического исследований у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke III

Этот тип деформации характеризуется наличием двух структуральных искривлений, из которых дуга в грудном отделе является ведущей. Учитывая этот факт, при анализе значений ширины и высоты оснований дуг позвонков и коэффициентов асимметрии для грудного отдела позвоночника при деформации типа Lenke III отмечается наличие выраженных структуральных изменений в грудной дуге деформации по выпуклой и вогнутой сторонам искривления. Эти изменения идентичны данным, полученным в ходе изучения анатомо-антропометрических параметров у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I. При оценке аналогичных показателей для поясничного отдела позвоночника выявлена небольшая разница в значениях показателей и коэффициентов асимметрии по вогнутой и выпуклой сторонам, несмотря на наличие структуральности дуги поясничного искривления. Этот факт мы объяснили тем, что поясничная дуга является компенсаторной у детей с данным типом искривления и поэтому не имеет значительных анатомо-антропометрических изменений костных структур по сравнению с ведущей грудной дугой искривления, а также анатомическими и физиологическими особенностями поясничного отдела позвоночника по сравнению с грудным.

Средние показатели коэффициентов асимметрии для деформации типа Lenke III наглядно отражены на рисунке 29.

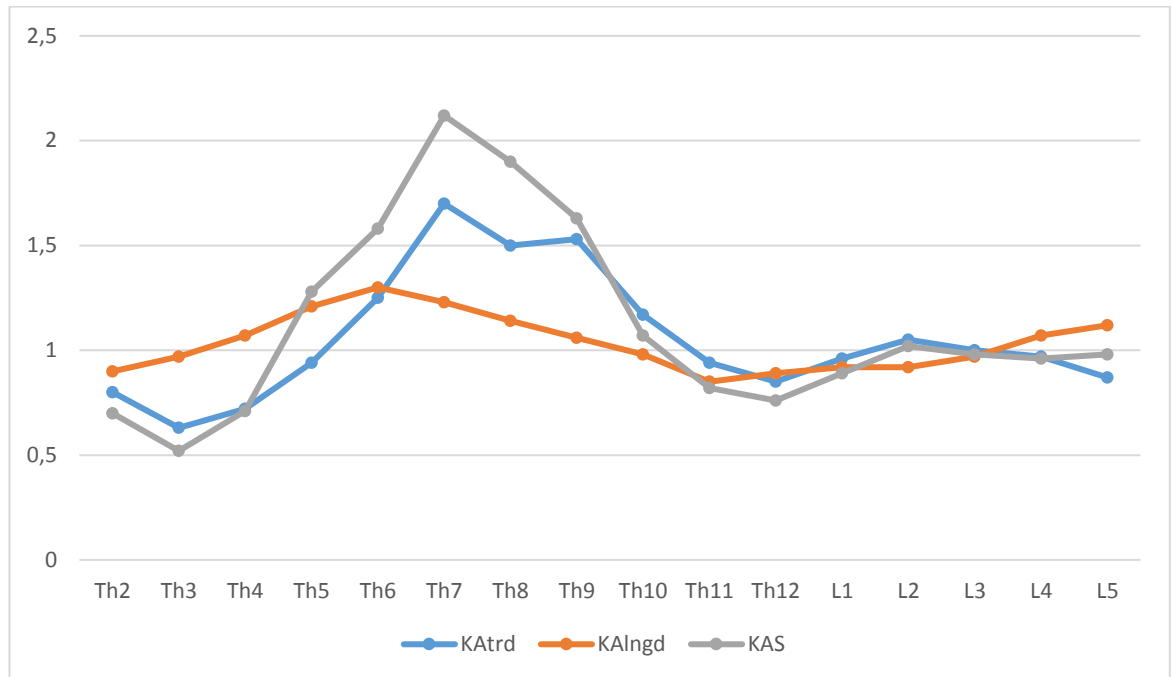


Рисунок 29. Средние показатели коэффициентов асимметрии ширины, высоты и площади оснований дуг позвонков в дугах искривления при идиопатическом сколиозе типа Lenke III

У пациентов с деформацией типа Lenke III характерно наличие сильных прямых корреляционных связей РАП, KAS, KAtrd и KAlng в грудном отделе позвоночника. Кроме того, для позвонков этого отдела позвоночного столба отмечается сильная отрицательная корреляция между ThAPlngdL и KAlng. Для поясничного отдела позвоночника характерна только выраженная прямая корреляционная связь между KAS и KAtrd. Все три показателя асимметрии определяются показателями вогнутой стороны: размерами левых дуг – в грудном отделе и размерами правых – в поясничном. При этом необходимо отметить, что для этого типа идиопатического сколиоза при анализе корреляционных связей для грудного и поясничного отдела позвоночника в целом характерно наличие сильных прямых корреляционных связей между величинами углов деформаций грудного и поясничного отделов, а также прямой корреляции этих величин с ротацией апикального позвонка в грудном сегменте (рис. 30).

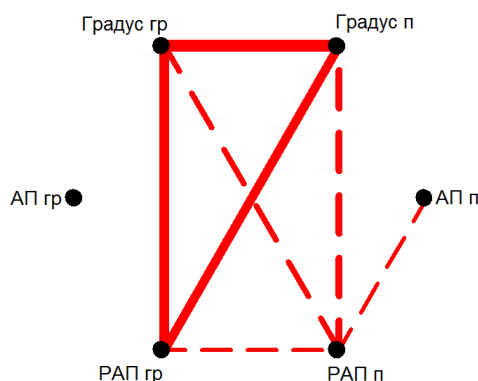


Рисунок 30. Диаграмма корреляционных плеяд В.П. Терентьева для грудного и поясничного отделов позвоночника при деформации типа Lenke III

Оценка данных показателей у пациентов с этим вариантом деформации имеет большое практическое значение при установке опорных элементов конструкции в ходе хирургического вмешательства. Оценивая возможность коррекции деформации типа Lenke III металлоконструкцией с транспедикулярными опорными элементами, опираясь на данные корреляционных связей между величиной угла Cobb и значениями коэффициентов асимметрии ширины и высоты основания дуг в грудном отделе позвоночника, можно сделать заключение, что использование данного метода фиксации возможно в поясничном отделе с обеих сторон и по выпуклой стороне деформации в грудном отделе. При установке транспедикулярных опорных элементов конструкции по вогнутой стороне деформации грудного отдела позвоночника нужно ориентироваться на величину угла основной дуги искривления. Установлено, что чем больше значение угла деформации основной дуги, тем более выражен ротационный компонент на вершине деформации и более выражены изменения пространственных взаимоотношений основания дуги и тела позвонка, а значит, уменьшается шанс на корректную установку транспедикулярных опорных элементов на этом уровне.

При молекулярно-генетическом исследовании в группе детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke III были отмечены следующие изменения. Для этой группы детей полиморфные варианты гена MTHFR A1298C с неблагоприятным аллелем С отмечены в 50% наблюдений, в контрольной группе – в 47,27%. При этом неблагоприятный генотип СС не встречался у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke III.

При генотипировании по полиморфизму С677Т гена MTHFR в группах детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke III чаще встречался неблагоприятный аллель Т. Для деформации типа Lenke III отмечено наличие генотипов СТ и ТТ в 50% наблюдений в совокупности в сравнении с контрольной группой – 41,82%. При этом гомозиготный неблагоприятный генотип С1298С встречался в 12,5% случаев, при 10% в контрольной группе.

При исследовании полиморфизма гена MTR A2756G были отмечены те же закономерности, что и при исследовании полиморфизма С677Т гена MTHFR. Наибольшая частота встречаемости генотипов АG, GГ была выявлена в группах с идиопатическим сколиозом III по классификации L. Lenke – 56,25% случаев. Неблагоприятный генотип GГ среди них был отмечен в 6,25%. В контрольной группе генотипы, содержащие неблагоприятный аллель G, составили 44,55%.

Полиморфные варианты гена MTRRA66G, содержащие неблагоприятный аллель G, в данной группе пациентов были отмечены в наибольшем количестве – 81,25% случаев, из них генотип GГ составил 37,5%. При этом в контрольной группе эти показатели соответственно составляли 75,45% и 26,35%.

Таким образом, для идиопатического сколиоза типа Lenke III характерно наличие большого количества неблагоприятных аллелей в каждом исследуемом гене фолатного цикла, что наглядно представлено на рисунке 31. При этом в гене MTHFR A1298C не встречаются гомозиготы по неблагоприятному аллелю.

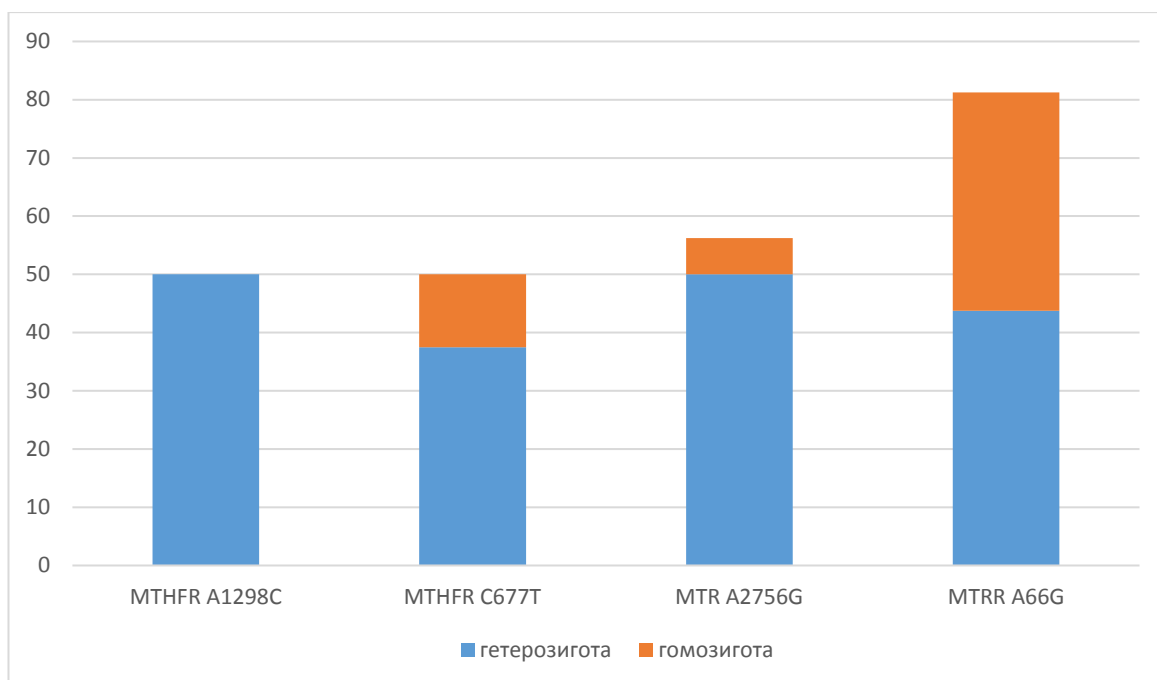


Рисунок 31. Распределение полиморфных вариантов генов фолатного цикла, содержащих неблагоприятные аллели, у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke III

При статистической обработке полученных данных отмечено, что отношение шансов (OR) больше единицы является достоверно значимым при деформации типа Lenke III для полиморфизмов генов MTHFR A1298C, MTHFR C677T, MTR A2756G.

Полиморфизм гена MTRR A66G не является фактором риска развития деформации при идиопатическом сколиозе типа Lenke III. Следовательно, наличие неблагоприятных генотипов в генах MTHFR A1298C, MTHFR C677T, MTR A2756G у ребенка может являться фактором риска формирования идиопатического сколиоза III типа и прогрессирования этой деформации в процессе роста и развития.

5.3. Анализ результатов анатомо-антропометрического и молекулярно-генетического исследования у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke V

Анализ анатомо-антропометрических показателей костных структур позвонков, входящих в дугу искривления при деформации типа Lenke V, позволил выделить отличительные черты данного типа искривления позвоночного столба, а также определить общие закономерности с другими типами деформации. Из особенностей идиопатического сколиоза V типа можно отметить невыраженную асимметрию костных структур тел позвонков в апикальной зоне основной структуральной сколиотической дуги, а также в области вершины выше расположенной неструктуральной дуги противоискривления, которая оценивалась по показателям коэффициентов асимметрии площади, высоты и ширины оснований дуг позвонков (KA_{trd} , KA_{lmgd} и KAS). Данная особенность объясняется тем, что течение сколиотического процесса и тип деформации позвоночника влияют на анатомо-антропометрические особенности и пространственные отношения костных структур позвонков, формирующих основную дугу искривления. Сравнительный анализ анатомо-антропометрических показателей костных структур по вогнутой и выпуклой сторонам искривления основной дуги у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke V показал, что для данного типа характерно наличие невыраженной асимметрии, что связано с локализацией ведущей дуги искривления и патологическими процессами, происходящими в ней. Данные особенности можно визуально оценить на рисунке 32, где в апикальной зоне коэффициенты асимметрии не имеют большой variability показателей, как это было отмечено нами при деформации Lenke I и в грудном отделе при деформации Lenke III.

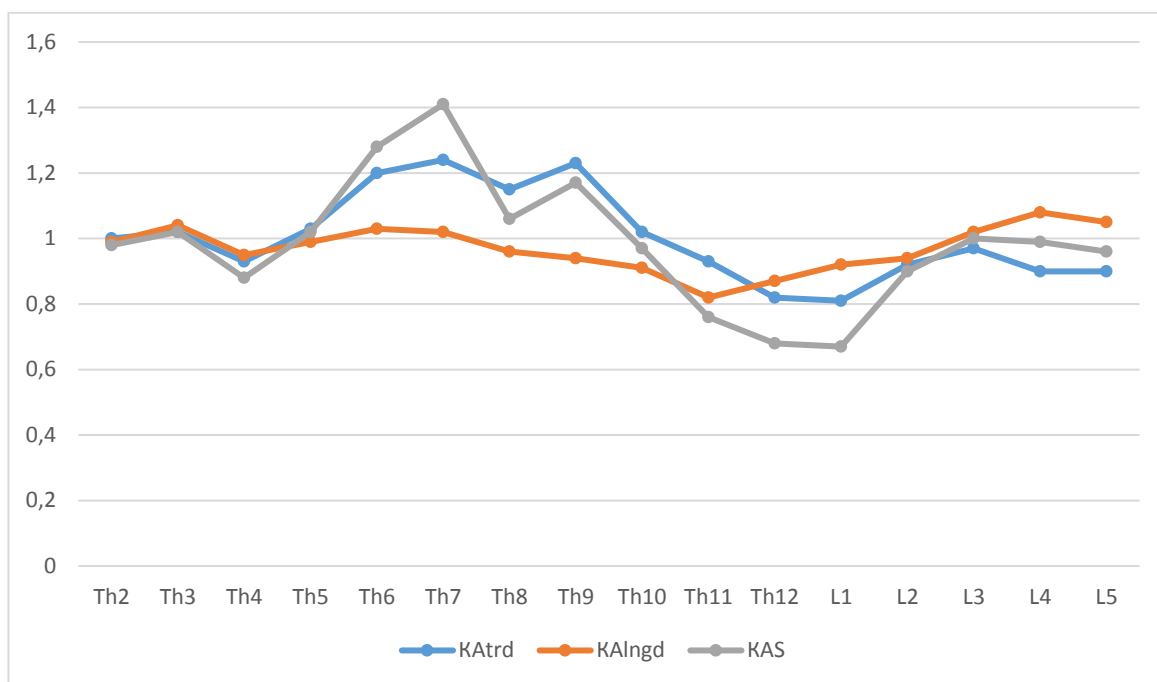


Рисунок 32. Средние показатели коэффициентов асимметрии ширины, высоты и площади оснований дуг позвонков, входящих в дуги искривления при деформации типа Lenke V

Проведенный анализ позволил оценить анатомо-антропометрические параметры позвонков у детей с идиопатическим левосторонним сколиозом грудопоясничной/поясничной локализации при помощи 3D-КТ-навигации и не только выявить закономерности, но и определить корреляционные связи между абсолютными и относительными значениями параметров позвонков при V типе идиопатического сколиоза по Lenke. На этапе предоперационного планирования при деформации типа Lenke V можно говорить о тотальной транспедикулярной фиксации на протяжении дуги искривления с обеих сторон, т.к. для данного типа деформации характерны незначительно выраженные значения показателей асимметрии на вершине деформации, а также размеры ширины и высоты оснований дуг с обеих сторон в апикальной зоне основной дуги деформации имеют значения больше 4,0 мм.

При проведении молекулярно-генетического анализа было отмечено, что V тип сколиоза по классификации L. Lenke также, как и сколиоз типа Lenke III имеет большое количество полиморфных вариантов, содержащих

неблагоприятные аллели во всех исследуемых генах фолатного цикла (рис. 33).

При исследовании полиморфных вариантов гена MTHFR A1298C в группе детей с идиопатическим сколиозом Lenke V неблагоприятный аллель С встречался в 57,14% наблюдений. При этом генотип СС встречался чаще у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I (18,84%), тогда как в группе детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke V вообще не оказалось детей-носителей генотипа СС, как и при сколиозе типа Lenke III.

При генотипировании по полиморфизму С677Т гена MTHFR при ИС типа Lenke V неблагоприятный аллель Т (то есть генотипы СТ и ТТ) встречались в 57,14% наблюдений, а в контрольной группе – в 41,82%. При этом типе сколиоза отмечался гомозиготный вариант по неблагоприятному аллелю в 7,14% случаев.

Наибольшая частота встречаемости генотипов AG, GG при исследовании полиморфизмов гена MTR A2756G отмечена в группах с идиопатическим сколиозом V типа по классификации L. Lenke – 57,14% случаев. Генотип GG в группе детей с идиопатическим сколиозом Lenke V составил 7,14% наблюдений.

При генотипировании гена MTRR A66G неблагоприятный аллель G в группе детей с идиопатическим сколиозом Lenke V встречался в 64,29%, при этом гомозиготный вариант по неблагоприятному аллелю наблюдался в 42,86% случаев.

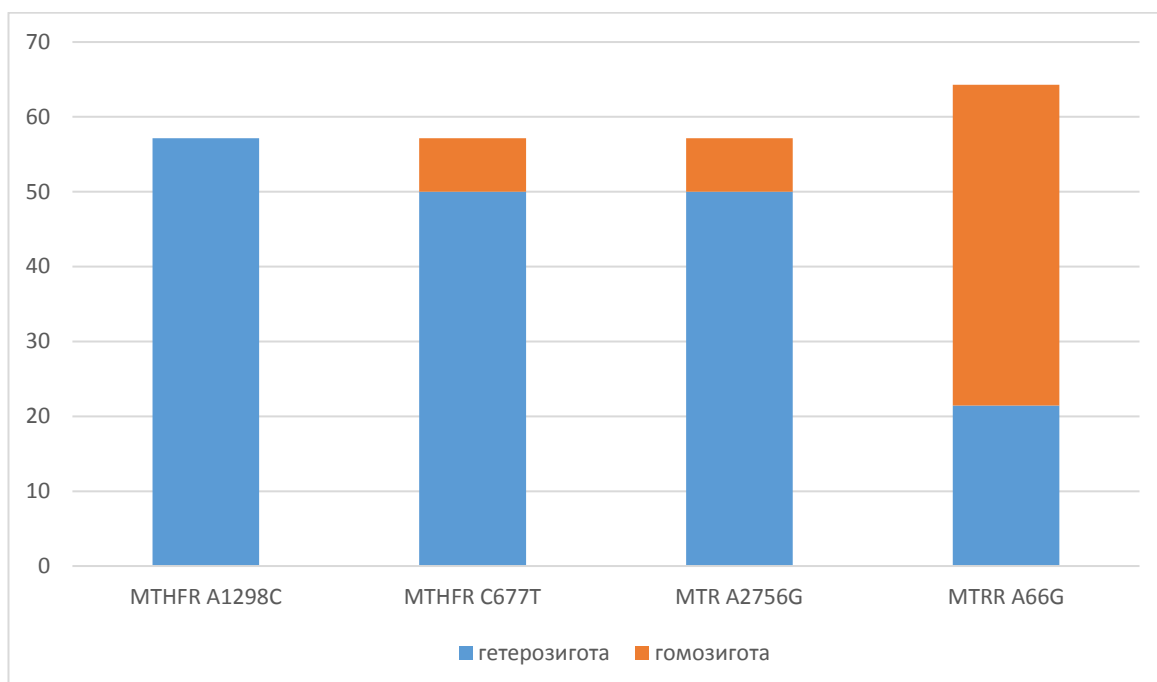


Рисунок 33. Распределение полиморфных вариантов генов фолатного цикла, содержащих неблагоприятные аллели, у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke V

С помощью статистического анализа было определено, что для идиопатического сколиоза типа Lenke V полиморфизмы генов MTHFR A1298C, MTHFR C677T и MTR A2756G статистически значимо играют роль в развитии и прогрессировании деформации позвоночника. Несмотря на высокую частоту встречаемости неблагоприятного аллеля по полиморфизму гена MTRR A66G, развитие деформации типа Lenke V не зависит от полиморфизма данного гена, так как связь между наличием неблагоприятного полиморфного варианта в генотипе и развитием и прогрессированием деформации данного типа не является статистически значимой.

5.4. Анализ результатов анатомо-антропометрического и молекулярно-генетического исследований у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke VI

Анализ анатомо-антропометрических данных, коэффициентов асимметрии и корреляций при деформации типа Lenke VI позволил выявить отличительные особенности этого варианта искривления позвоночника. Для

деформации типа Lenke VI характерно наличие двух структуральных дуг искривления. Первичной дугой при данном типе является поясничная, вторичная структуральная дуга – грудная. Несмотря на это, у пациентов, имеющих идиопатический сколиоз VI типа, выявлены выраженные структуральные изменения в грудной дуге и незначительные – в поясничной. Анализируя изменение коэффициента асимметрии площадей оснований дуг позвонков в грудном отделе позвоночника при деформации типа Lenke VI, можно отметить, что значения площадей основания дуг по выпуклой стороне превышают значения площадей по вогнутой стороне в два раза и более. Это в очередной раз подчеркивает имеющуюся выраженность структуральных изменений костных структур тел позвонков грудного отдела позвоночника. Одновременно с этим необходимо отметить, что в поясничном отделе позвоночника значение коэффициентов асимметрии ширины, высоты и площадей основания дуг позвонков приближены к единице, что говорит о наличии умеренно выраженных структуральных изменений костных структур в этом отделе позвоночника. Полученные данные подчеркивают определенные анатомо-антропометрические особенности основания дуг при этом типе деформации. В частности их ширина и высота имеют ряд закономерностей изменения в зависимости от локализации позвонка в основной дуге искривления и отличают вариант искривления Lenke VI от других типов. Значимым признаком данного варианта деформации является тот факт, что асимметрия параметров костных структур тел позвонков на вершине деформации поясничной дуги умеренно выражена (рис. 34). Это объясняется характером и выраженностью патологических изменений, происходящих в поясничной дуге искривления в результате сколиотического процесса. При этом на вершине деформации грудной дуги, которая при VI типе по Lenke является вторичной, выявлена выраженная асимметрия корней основания дуг тел позвонков. Необходимо подчеркнуть, что полученные показатели асимметрии костных структур тел позвонков при деформации типа Lenke VI были близки по значению к аналогичным параметрам при S-образной

деформации с первичной грудной дугой (тип Lenke III). Данный факт говорит об отличии характера течения сколиотического процесса и выраженности асимметрии параметров костных структур в поясничном отделе позвоночника в сравнении с грудным сегментом позвоночного столба.

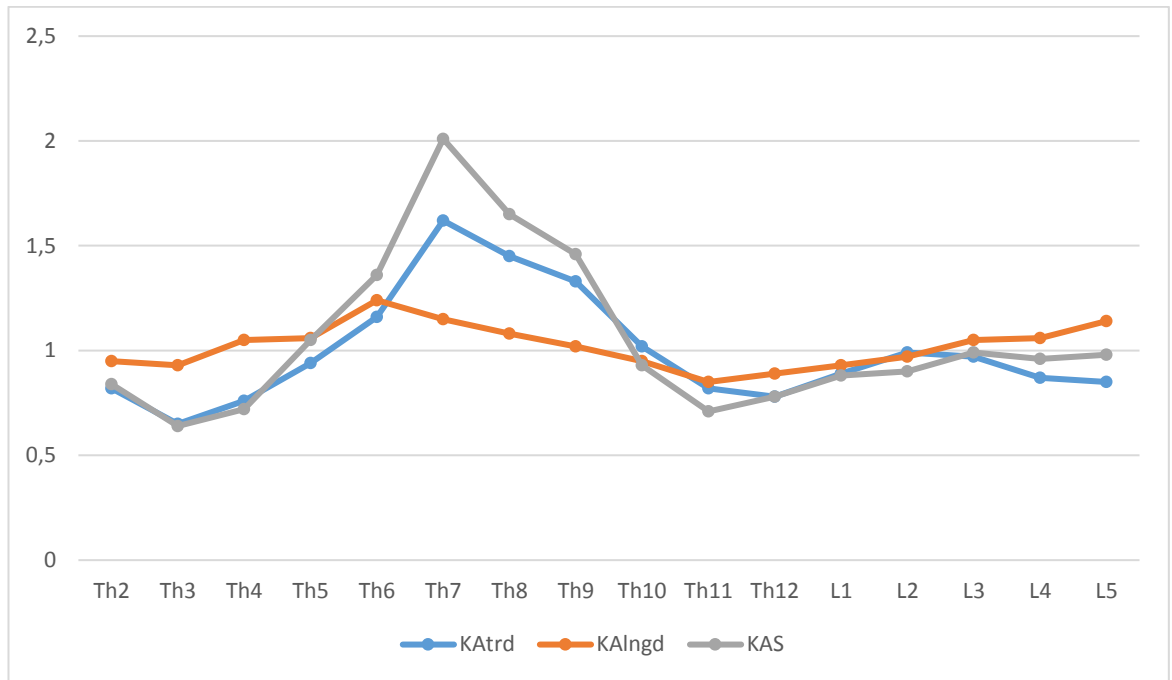


Рисунок 34. Средние показатели коэффициентов асимметрии ширины, высоты и площади оснований дуг позвонков, входящих в дугу искривления при деформации типа Lenke VI

При S-образном идиопатическом сколиозе типа Lenke VI были выявлены сильные корреляционные связи между величиной углов деформации в градусах по Cobb в грудном и поясничном отделах позвоночника. При данном типе идиопатического сколиоза величина угла деформации в поясничном отделе позвоночника напрямую коррелировала с ротацией апикального позвонка поясничного отдела, а с величиной угла деформации в грудном отделе позвоночника имела меньшую по модулю корреляцию. При VI типе идиопатического сколиоза по Lenke можно отметить сильную прямую корреляционную связь между положением апикальных позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника, что можно отнести к особенностям данного типа деформации, которые не характерны для других типов. Данные

корреляционного анализа наиболее ярко отражают процесс формирования S-образной деформации позвоночника с ведущей поясничной дугой (рис. 35).

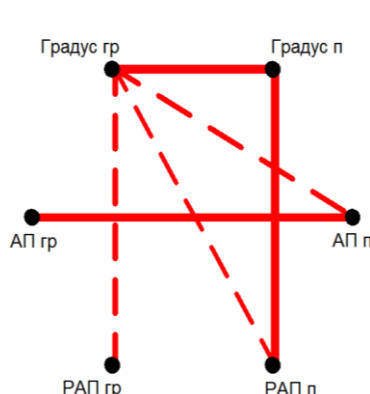


Рисунок 35. Диаграмма корреляционных плеяд В.П. Терентьева для грудного и поясничного отделов позвоночника при деформации типа Lenke VI

При исследовании полиморфизмов генов фолатного цикла у пациентов с данным типом деформации выявлены следующие изменения. В группе детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke VI при генотипировании по полиморфизму MTHFR A1298C неблагоприятный аллель С встречался в 54,55%, при этом генотип СС встречался в 9,1% случаев, в группе контроля – в 10,91% случаев.

По полиморфизму гена MTHFR C677T в данной группе детей наблюдалось наименьшее количество детей с неблагоприятным аллелем Т по сравнению с другими типами деформации – 9,09% случаев, а генотип ТТ не был выявлен.

Неблагоприятный аллель G при генотипировании по MTR A2756G у пациентов исследуемой группы отмечен также в меньшем количестве, чем в остальных группах – 36,36%. Гомозиготный неблагоприятный генотип GG в этой группе не выявлен.

Для гена MTRR A66G в группе детей с ИС VI типа, как и в других группах, характерна высокая частота встречаемости неблагоприятного аллеля. У пациентов с VI типом деформации генотип AG отмечен в 63,64%, что статистически значимо выше, чем в других группах, хотя генотип GG в этой

группе имел самую низкую частоту встречаемости (9,09%) в исследуемых группах.

На рисунке 36 представлено распределение полиморфных вариантов генов фолатного цикла, содержащих неблагоприятный аллель, в группе детей с VI типом ИС.

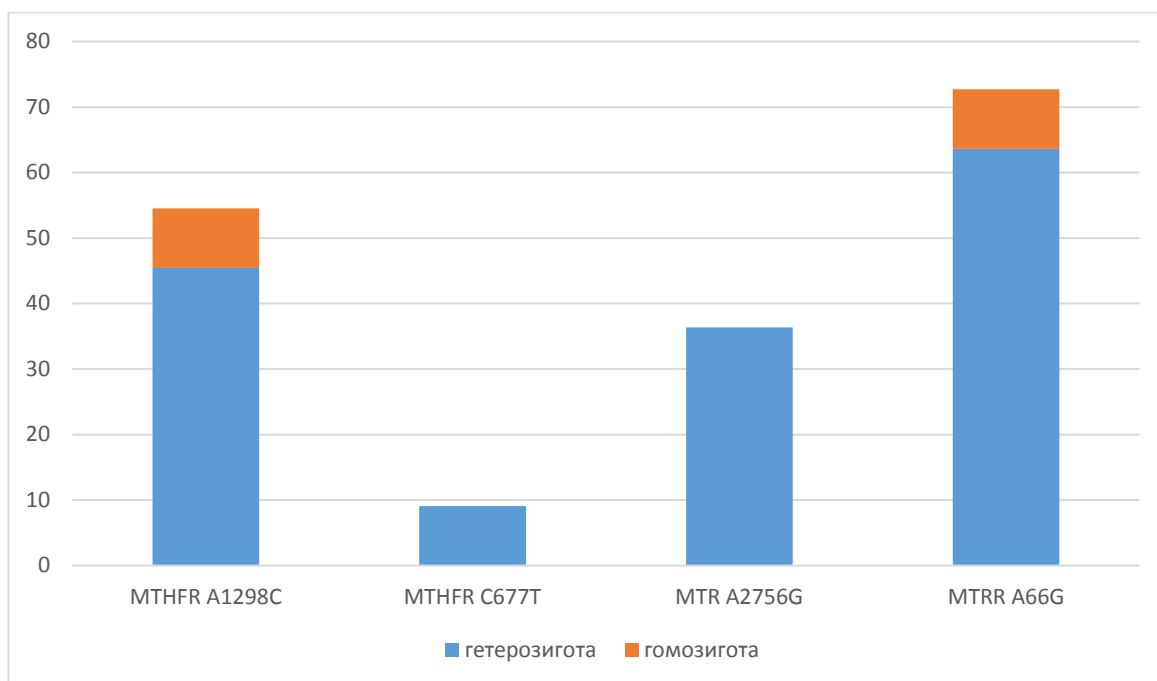


Рисунок 36. Распределение полиморфных вариантов генов фолатного цикла, содержащих неблагоприятные аллели, у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke VI

Статистический анализ показал, что даже при относительно высокой частоте встречаемости полиморфных вариантов с неблагоприятным аллелем С гена MTHFR A1298C, данный ген не является фактором риска развития деформации позвоночника VI типа. Полиморфизмы генов MTHFR C677T и MTR A2756G с неблагоприятными аллелями встречаются в меньшем количестве, и показатель отношения шансов (OR) в исследовании данных полиморфизмов меньше 1, следовательно, они не играют роли в развитии и прогрессировании деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе VI типа. У пациентов с этим типом искривления, так же как и в других группах исследования, ген MTRR A66G статистически значимо не является фактором

риска при данном варианте деформации, несмотря на высокую частоту встречаемости неблагоприятного аллеля. Таким образом, полиморфизм генов фолатного цикла не является фактором риска развития и прогрессирования деформации при идиопатическом сколиозе VI типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из часто встречающихся патологий опорно-двигательного аппарата в практике детского травматолога-ортопеда является идиопатический сколиоз. При этом одним из важных вопросов для специалиста, сталкивающегося с лечением пациентов с данной патологией, является оценка и прогнозирование прогрессирующего характера течения деформации позвоночника.

Цель данного исследования – повышение эффективности прогнозирования прогрессирующего течения идиопатического сколиоза на ранних стадиях путем выявления новых факторов риска и механизмов патогенеза заболевания.

Для осуществления данной цели мы поставили несколько задач.

Первая задача заключалась в оценке анатомо-антропометрических особенностей костных структур позвонков в основной дуге искривления на основании результатов лучевого исследования у пациентов с идиопатическим сколиозом III и IV степеней. Для решения данной задачи всем пациентам осуществляли рентгенографию позвоночника в прямой и боковой проекциях в положении стоя и функциональные снимки (в положении максимальных боковых наклонов вправо и влево – «bending-test»). Функциональные рентгенограммы выполняли с целью определения структуральности дуг искривления. По рентгенограммам определяли тип деформации по классификации L. Lenke. Таким образом, все пациенты с идиопатическим сколиозом были разделены на 4 группы: I тип – 69 детей, III тип – 48, V тип – 42, VI тип – 33. Кроме того, всем детям выполняли компьютерную томографию искривленного отдела позвоночного столба, результаты этого исследования импортировали в систему активной оптической 3D-КТ-навигации. С помощью программного обеспечения SpineMap 3D навигационной станции измеряли ширину и высоту оснований дуг позвонков по правой и левой сторонам искривления, а также оценивали величину

ротации апикального позвонка. В ходе этой части исследования были определены особенности и закономерности параметров костных структур позвонков, входящих в дуги деформации. Оценивали значения ширины и высоты корней дуг позвонков в кранио-каудальном направлении с правой и левой сторон для каждой группы исследования, проанализированы закономерности изменения этих величин в зависимости от типа деформации, количества и структуральности дуг искривления, локализации вершины деформации. Выявлено наличие корреляционных связей между показателями параметров костных структур тел позвонков для каждого типа искривления. Для I типа деформации по Lenke характерны выраженная асимметрия ширины корней дуг позвонков на вершине деформации, а также наличие сильных корреляционных связей между РАП, величиной угла сколиоза и KA_{In} . Это подчеркивает клиническую значимость связи между локальной характеристикой положения позвонка, отраженной через РАП, величиной угла сколиоза по Cobb, как глобальной характеристикой, и структуральной деформацией самого позвонка, отраженной через соотношение высоты оснований корней дуг АП. Кроме того, у пациентов с идиопатическим правосторонним грудным сколиозом выявлена выраженная асимметрия ширины правых и левых корней дуг позвонков на уровне верхнегрудного отдела позвоночника (Th3-Th4), при отсутствии структуральной компенсаторной противодуги и торсионных изменений этих позвонков. Для деформации типа Lenke III, несмотря на наличие двух структуральных дуг искривления, характерно наличие выраженных структуральных изменений костных структур позвонков грудного отдела позвоночника и умеренно выраженных структуральных изменений костных структур в поясничном отделе позвоночного столба. Кроме того, для данного типа деформации важно отметить наличие сильных корреляционных связей между индексами асимметрии ширины, высоты и площади оснований дуг позвонков на вершине деформации грудной и поясничной дуг – в обоих случаях выраженность асимметрии определяется показателями дуг с вогнутой стороны искривления.

Интересным наблюдением для деформации типа Lenke V является то, что показатели параметров корней дуг позвонков на протяжении основной дуги деформации имеют большую величину, несмотря на выраженность сколиотического процесса, величину основной дуги искривления и величину ротации апикального позвонка. Эти параметры у всех позвонков превышают диаметр транспедикулярного винта. Эти результаты интересны с практической точки зрения, так как позволяют установить транспедикулярные опорные элементы с обеих сторон основной дуги деформации на всем протяжении, что позволит более эффективно провести коррекцию имеющегося искривления в ходе вмешательства и сохранить достигнутый результат в отдаленном послеоперационном периоде. Коэффициент асимметрии площадей оснований дуг позвонков на уровне АП грудопоясничной/поясничной сколиотической дуги деформации являлся основной характеристикой асимметрии костных структур позвонков для данного типа искривления. Для VI типа деформации характерны закономерности, идентичные деформации типа Lenke III с наиболее выраженными изменениями в поясничном отделе позвоночника, связанными с тем, что при данном типе искривления ведущая дуга локализуется в этом отделе позвоночного столба. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что при деформации VI типа наблюдаются сильные корреляционные связи между коэффициентами асимметрии ширины, высоты и площади корней дуг позвонков в поясничном отделе позвоночника.

Вторая задача заключалась в выявлении неблагоприятных полиморфных вариантов генов фолатного цикла у детей с идиопатическим сколиозом путем сравнительного анализа полиморфизма генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионин-синтазы-редуктазы (MTRR) и метионин-синтазы (MTR). Проведенный сравнительный анализ полиморфизмов выбранных генов между сводной группой больных ИС и контрольной группой не выявил различий существенного и достоверного характера. При типировании общей группы больных с идиопатическим

сколиозом согласно классификации L. Lenke было отмечено, что для пациентов с I, III и V типами сколиоза характерно наличие положительной связи между развитием деформации данных типов и высокой встречаемостью неблагоприятных аллелей по полиморфизмам генов MTHFR A1298C (OR =1,63 (95% CI 1,93–2,86), $\chi^2 =4,276$, $p=0,05$ – для I типа; OR= 1,12 (95% CI 1,64–1,94), $\chi^2=13,37$, $p<0,01$ – для III типа; OR=1,49 (95% CI 1,85–2,60), $\chi^2 = 16,78$, $p<0,01$ – для V типа), MTHFR C677T (OR=1,39 (95% CI 1,80–2,43), $\chi^2 =5,21$, $p<0,05$ – для III типа; OR=1,86 (95% CI 1,06–3,25), $\chi^2 =6,71$, $p<0,05$ – для V типа) и MTR A2756G (OR=1,60 (95% CI 1,92–2,80), $\chi^2 = 5,91$, $p<0,05$ – для III типа; OR = 1,66 (95% CI 1,05–2,90), $\chi^2=6,352$, $p<0,05$ – для V типа). В случае генотипирования по полиморфизму MTRR A66G ни в одной группе пациентов неблагоприятные генотипы не встречались статистически чаще, чем в других группах исследования. Соответственно, для этих групп детей риск развития деформации позвоночника не зависит от полиморфизма выбранного нами гена.

Третья задача состояла в проведении сравнительного анализа выраженности полиморфизма генов MTHFR, MTRR, MTR у здоровых детей и пациентов с идиопатическим сколиозом III и IV степеней. Полиморфные варианты генов фолатного цикла, содержащие неблагоприятные аллели, имели различное распределение и выраженность в группах детей с идиопатическим сколиозом разных типов. В группах пациентов с I, III и V типами сколиоза полиморфные варианты гена MTHFR A1298C, содержащие неблагоприятный аллель, встречаются статистически чаще, чем в группе пациентов с VI типом идиопатического сколиоза. Для полиморфного варианта гена MTHFR C677T характерно наибольшее количество пробандов, имеющих неблагоприятный аллель T в группах пациентов с III и V типами идиопатического сколиоза. При этом у пациентов этих же групп (тип деформации позвоночника III и V) было отмечено наибольшее число неблагоприятных генотипов и по полиморфизму MTR A2756G в отличие от деформаций Lenke I и Lenke VI. Полиморфные варианты гена MTRR A66G не

имели статистически значимой связи с развитием и прогрессированием деформации позвоночника ни при одном из исследуемых типов идиопатического сколиоза.

Четвертой задачей исследования было выявление закономерности и взаимосвязи анатомо-антропометрических особенностей параметров костных структур позвонков в дуге или дугах деформации с выраженностью полиморфизма генов MTHFR, MTRR, MTR у детей с различными типами идиопатического сколиоза. Для каждого типа идиопатического сколиоза по классификации L. Lenke были определены свои особенности анатомо-антропометрических показателей костных структур позвонков в основной дуге искривления, различная выраженность и взаимосвязь их пространственных взаимоотношений, которые были обусловлены различной величиной сколиотического компонента искривления, ротацией вершинного позвонка, а также структуральными изменениями. При молекулярно-генетическом исследовании была выявлена различная выраженность полиморфных вариантов генов фолатного цикла. У пациентов с деформацией I типа при наличии основной структуральной правосторонней грудной сколиотической дуги характерны выраженные изменения на вершине искривления. Кроме того, для данного типа идиопатического сколиоза характерно наличие прямой корреляционной связи между величиной угла сколиотической дуги и величиной ротации апикального позвонка с более выраженным коэффициентом асимметрии высоты оснований корней дуг. В развитии деформации типа Lenke I из генов фолатной группы фактором риска является наличие в генотипе ребенка неблагоприятных полиморфных вариантов гена MTHFR A1298C ($p=0,05$). Сочетание анатомо-антропометрических особенностей показателей костных структур в дуге искривления и полиморфизма гена фолатного цикла говорит о прогрессирующем характере течения идиопатического сколиоза. При деформации типа Lenke III характерно наличие выраженных структуральных изменений в грудной дуге деформации по выпуклой и вогнутой сторонам

искривления. На уровне поясничной дуги деформации найдена умеренная разница значений показателей и коэффициентов асимметрии ширины и высоты корней дуг позвонков по вогнутой и выпуклой сторонам, коэффициенты асимметрии площадей корней дуг позвонков поясничного отдела позвоночника приближены к значению единицы, несмотря на структуральность дуги поясничного искривления. Для этого типа идиопатического сколиоза при анализе корреляционных связей для грудного и поясничного отделов позвоночника в целом характерно наличие сильных прямых корреляционных связей между величинами углов деформаций грудного и поясничного отделов, а также прямой корреляции этих величин с ротацией апикального позвонка в грудном сегменте. Наличие неблагоприятных генотипов в генах MTHFR A1298C, MTHFR C677T, MTR A2756G у ребенка может являться фактором риска формирования идиопатического сколиоза III типа. Сочетание особенностей анатомо-антропометрических показателей костных структур тел позвонков и полиморфизма генов фолатного цикла указывают на прогрессирующий характер течения идиопатического сколиоза данного типа. У пациентов с V типом идиопатического сколиоза отмечается умеренная асимметрия костных структур тел позвонков в апикальной зоне основной структуральной сколиотической дуги (значения KAS имели максимальные отклонения от единицы на уровне апикального позвонка грудопоясничной/поясничной сколиотической дуги деформации: 0,67–0,68), а также в области вершины выше расположенной неструктуральной дуги противоискривления. Для деформации V типа были наиболее выражены сильные корреляционные связи между признаками РАП, углом сколиоза и KA_{Ing}. Для идиопатического сколиоза этого типа полиморфизмы генов MTHFR A1298C, MTHFR C677T и MTR A2756G статистически значимо играют роль в развитии и прогрессировании деформации позвоночника. У пациентов, имеющих идиопатический сколиоз VI типа, несмотря на то, что первичной дугой при данном типе является поясничная, выявлены выраженные структуральные

изменения в грудной дуге и незначительные в поясничной. Кроме того, при S-образном сколиозе VI типа наблюдаются сильные корреляционные связи между величиной углов деформации в градусах по Cobb в грудном и поясничном отделах позвоночника, а также сильная прямая корреляционная связь между пространственными взаимоотношениями апикальных позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника. При идиопатическом сколиозе VI типа полиморфизмы генов фолатного цикла не являются фактором риска развития и прогрессирования деформации позвоночника. Имеющиеся особенности анатомо-антропометрических параметров костных структур тел позвонков и их взаимоотношения, а также полиморфизм генов фолатного цикла у пациентов с различными типами идиопатического сколиоза позволяют предположить характер прогрессирования, что позволит на ранних этапах развития заболевания определить оптимальный вариант комплексного подхода к лечению данной категории пациентов. Определение анатомо-анатомических параметров и пространственных взаимоотношений костных структур позвонков у детей с идиопатическим сколиозом позволят в ходе хирургического вмешательства наиболее рационально осуществить предоперационное планирование и выполнить установку транспедикулярных опорных элементов на протяжении деформации позвоночника.

Таким образом, в ходе диссертационного исследования удалось решить все четыре поставленные задачи.

ВЫВОДЫ

1. При деформации типа Lenke I отмечена выраженная асимметрия костных структур позвонков на вершине сколиотической дуги, сильная корреляция между РАП, углом сколиоза и KAInг. Для деформации типа Lenke III характерна выраженная асимметрия костных структур позвонков на вершине грудного искривления и умеренная – на уровне поясничной дуги, наличием сильных корреляционных связей между KAInг, KAtrd и KAS в грудном отделе позвоночника. Для деформации типа Lenke V характерны умеренно выраженная асимметрия костных параметров позвонков на протяжении дуги деформации с максимальными отклонениями от единицы на уровне апикального позвонка, наличие сильных корреляционных связей между РАП, углом сколиоза и KAInг. Для деформации VI типа характерны умеренно выраженная асимметрия костных структур позвонков в поясничном отделе и выраженная – в грудном, наличие сильных корреляционных связей между KAInг, KAtrd и KAS в поясничном отделе позвоночника и сильной прямой корреляционной связи между пространственными взаимоотношениями апикальных позвонков грудного и поясничного отделов.

2. Для пациентов с I типом деформации по Lenke полиморфизм гена MTHFR A1298C (OR =1,63, χ^2 =4,276, p=0,05) является статистически значимым в этиопатогенезе сколиоза. У пациентов с III и V типами сколиоза полиморфизм генов MTHFR A1298C (OR= 1,12, χ^2 = 13,37, p<0,01 и OR= 1,49, χ^2 = 16,78, p<0,01 соответственно), MTHFR C677T (OR=1,39, χ^2 =5,21, p<0,05 и OR = 1,86, χ^2 =6,71, p<0,05 соответственно) и MTR A2756G (OR=1,60, χ^2 = 5,91, p<0,05 и OR = 1,66, χ^2 =6,352, p<0,05 соответственно) играет роль в развитии и прогрессировании деформации позвоночника. При идиопатическом сколиозе VI типа полиморфизм генов фолатного цикла не является фактором риска развития и прогрессирования деформации позвоночника.

3. Исследование полиморфизма гена MTHFR A1298C показало, что у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke I чаще встречается носительство аллеля С (59,42%) по сравнению со здоровыми детьми (47,27%), $p=0,05$. При идиопатическом сколиозе типа Lenke III полиморфные варианты гена MTHFR A1298C с неблагоприятным аллелем С отмечены в 50% наблюдений ($p=0,002$), при генотипировании по полиморфизму С677Т гена MTHFR выявлено наличие генотипов СТ и ТТ в 50% наблюдений в сравнении с контрольной группой – 41,82% ($p=0,045$). При исследовании полиморфных вариантов гена MTHFR A1298C в группе детей с идиопатическим сколиозом Lenke V неблагоприятный аллель С встречается у 57,14% детей ($p<0,001$), при генотипировании по полиморфизму С677Т гена MTHFR неблагоприятные генотипы СТ и ТТ встречаются в 57,14% наблюдений ($p=0,035$).

4. У пациентов с идиопатическим сколиозом выявлено, что в грудном отделе позвоночника происходят выраженные изменения параметров костных структур позвонков, входящих в дугу искривления, по сравнению с поясничным отделом вне зависимости от структуральности и первичности дуги искривления. Выраженность неблагоприятных полиморфных вариантов генов фолатного цикла зависит от типа деформации: полиморфизм генов MTHFR A1298C, MTHFR C677T и MTR A2756G являются факторами риска развития и прогрессирования деформации у пациентов с III (OR=1,12; OR=1,49; OR=1,39) и V (OR=1,86; OR=1,60, OR=1,66) типами идиопатического сколиоза; полиморфизм гена MTHFR A1298C (OR=1,63) – у пациентов с I типом деформации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо проводить оценку результатов лучевого обследования пациента с идиопатическим сколиозом при помощи навигационной системы с целью осуществления предоперационного планирования и проведения транспедикулярных опорных элементов металлоконструкции в ходе хирургического вмешательства.

2. Включить в комплексное обследование пациентов с I, III и V типами идиопатического сколиоза (I-II степень), имеющих незавершенный костный рост, молекулярно-генетическое исследование генов фолатного цикла. Нерационально проведение молекулярно-генетического обследования у пациентов с VI типом идиопатического сколиоза.

3. Из группы генов фолатного цикла для оценки характера прогрессирующего течения деформации позвоночника у пациентов с идиопатическим сколиозом необходимо проводить исследование на наличие неблагоприятных аллелей по полиморфизму гена MTHFR A1298C для типа Lenke I, генов MTHFR A1298C, MTHFR C677T и MTR A2756G – для типов Lenke III и Lenke V.

4. При идиопатическом сколиозе типа Lenke I возможность корректной установки транспедикулярных опорных элементов металлоконструкции зависит от величины основной дуги деформации.

5. При идиопатическом сколиозе типа Lenke III транспедикулярная фиксация по вогнутой стороне сколиотических дуг грудного и поясничного отделов зависит от величины угла грудной дуги искривления (чем больше величина дуги, тем меньше шанс на корректную установку винта), по выпуклой стороне искривления возможна тотальная транспедикулярная фиксация.

6. При идиопатическом сколиозе типа Lenke VI транспедикулярная фиксация по вогнутой стороне сколиотических дуг грудного и поясничного отделов зависит от величины угла поясничной дуги искривления (чем больше

величина дуги, тем меньше шанс на корректную установку винта), по выпуклой стороне искривления возможна тотальная транспедикулярная фиксация.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АП – апикальный позвонок

ИС – идиопатический сколиоз

MPT – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

РАП – ротация апикального позвонка

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

MTRR – метионин-синтаза-редуктаза

MTR – метионин-синтаза

trdR – ширина правого корня дуги позвонка

trdL – ширина левого корня дуги позвонка

lngdR – высота правого корня дуги позвонка

lngdL – высота левого корня дуги позвонка

SR – площадь правого корня дуги позвонка

SL – площадь левого корня дуги позвонка

KAtrd – коэффициент асимметрии ширины оснований дуг позвонков

KAlng – коэффициент асимметрии высоты оснований дуг позвонков

KAS – коэффициент асимметрии площади оснований дуг позвонков

SNP – однонуклеотидный полиморфизм (англ. – Single nucleotide polymorphism)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, А.А. Системная патология соединительной ткани / А.А. Александрова, А.В. Балахонов, И.В. Беляева. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2014. – 366 с.
2. Белоусов, Д.Ю. Качество жизни, связанное со здоровьем детей: обзор литературы / Д.Ю. Белоусов // Качественная клиническая практика. – 2008. – № 2. – С. 28-38.
3. Бескоровайная, Т.С. Ассоциация полиморфных аллелей генов фолатного обмена с привычным невынашиванием беременности / Т.С. Бескоровайная, С.В. Гудзенко, С.М. Тверская, А.В. Поляков // Проблемы репродукции. – 2006. – № 1. – С. 53-60.
4. Вайнер, А.С. Система фолатного обмена и врожденные пороки развития: эффект материнского генотипа / А.С. Вайнер, Д.А. Жечев, А.Н. Ширшова [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 4. – С. 7-12.
5. Васюра, А.С. Хирургическое лечение сколиоза с применением метода транспедикулярной фиксации / А.С. Васюра, В.В. Новиков, М.В. Михайловский // Хирургия позвоночника. – 2011. – № 2. – С. 27-34.
6. Виссарионов, С.В. Анатомо-антропометрическое обоснование транспедикулярной фиксации у детей 1,5-5 лет / С.В. Виссарионов // Хирургия позвоночника. – 2006. – № 3. – С. 19-23.
7. Виссарионов, С.В. Технологии коррекции деформаций позвоночника транспедикулярными спинальными системами у детей с идиопатическим сколиозом / С.В. Виссарионов // Хирургия позвоночника. – 2013 – № 1. – С. 21-27.
8. Виссарионов, С.В. Хирургическая коррекция деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе: история и современное состояние (обзор литературы) / С.В. Виссарионов, А.В. Соболев,

А.М. Ефремов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2013. – № 1. – С. 138-145.

9. Гайворонский, Г.И. Экспериментальный сколиоз (способы получения, патогенетические основы структуральных изменений позвонков) : дис. ... д-ра мед. наук / Гайворонский Геннадий Иванович. – Ленинград, 1982. – 320 с.

10. Глаголев, Н.В. Сколиоз и аномалии краниовертебрального перехода: взаимосвязь или сочетание? / Н.В. Глаголев, Т.Н. Козлитина // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – №1. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22988132>

11. Гречанина, Е.Я. Наследственные нарушения обмена серосодержащих аминокислот / Е.Я. Гречанина, Р. Маталон, Ю.Б. Гречанина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 1. – С. 53–61.

12. Давидьян, Т.Г. Липиды костной ткани тел позвонков грудного отдела позвоночного столба кроликов при экспериментальном сколиозе / Т.Г. Давидьян, Г.И. Гайворонский, М.А. Чеботарева // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Т. 47, №. 5. – С. 511-516.

13. Дудин, М.Г. Идиопатический сколиоз: фронтальная дуга // Адаптация различных систем организма при сколиотической деформации позвоночника: методы лечения : тез. докл. междунар. симпозиума. – Москва, 2003. – С. 23-25.

14. Кокушин, Д.Н. Анализ анатомо-антропометрических параметров позвонков у детей с идиопатическим сколиозом грудной локализации с применением 3D-КТ-навигации / Д.Н. Кокушин, С.В. Виссарионов, А.Г. Баиндурашвили, В.А. Барт // Хирургия позвоночника. – 2016. – Т. 13, №. 1. – С. 27-36.

15. Кулешов А.А. Хирургическое лечение сколиоза в период незавершенного роста позвоночника / А.А. Кулешов, С.Т. Ветрилэ,

К.Г. Жестков, В.Г. Гусейнов, М.С. Ветрилэ // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2010. – № 1. – С. 9-16.

16. Михайловский, М.В. Хирургия деформаций позвоночника / М.В. Михайловский, Н.Г. Фомичев. – 2-е изд. – Новосибирск : Redactio, 2011. – 592 с.

17. Мовшович, И.А. Сколиоз: хирургическая анатомия и патогенез / И.А. Мовшович. – Москва : Медицина, 1964 – 254 с.

18. Рубашкин, С.А. Анатомо-морфометрическое обоснование хирургической коррекции сколиотической деформации : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Рубашкин Сергей Анатольевич. – Саратов, 2008. – 23 с.

19. Соболев, А.В. Хирургическое лечение детей с идиопатическим сколиозом грудопоясничной и поясничной локализации : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Соболев Андрей Владимирович. – СПб., 2015. – 26 с.

20. Строзенко, Л.А. Качество жизни подростков при наличии полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) / Л.А. Строзенко, В.В. Гордеев, А.П. Момот // Актуальные проблемы педиатрии : Сб. матер. XVII съезда педиатров России. – Москва, 2013. – С. 614.

21. Фетисова, И.Н. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / И.Н. Фетисова, А.С. Добролюбов, М.А. Липин, А.В. Поляков // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 10, № 1. – С. 91-96.

22. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2011. – 1056 с.

23. Aaro, S. The effect of Harrington instrumentation on the longitudinal axis rotation of the apical vertebra and on the spinal and rib-cage deformity in idiopathic scoliosis studied by computer tomography / S. Aaro, M. Dahlborn // Spine (Phila Pa 1976). – 1982. – Vol. 7, N 5. – P. 456-462.

24. Akbarnia, G.M.B. Idiopathic scoliosis: infantile and juvenile / G.M.B. Akbarnia // *The growing spine: management of spinal disorders in young children*. – New York : Springer-Verlag, 2011. – P. 199-212.
25. Alden, K.J. Idiopathic scoliosis: identification of candidate regions on chromosome 19p13 / K.J. Alden, B. Marosy, N. Nzegwu [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2006. – Vol. 31, N 16. – P. 1815-1819.
26. Andersen, M.O. Adolescent idiopathic scoliosis in twins: a population-based survey / M.O. Andersen, K. Thomsen, K.O. Kyvik // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2007. – Vol. 32, N 8. – P. 927-930.
27. Antonarakis, S.E. Mendelian disorders and multifactorial traits: the big divide or one for all? / S.E. Antonarakis, A. Chakravarti, J.C. Cohen, J. Hardy // *Nat. Rev. Genet.* – 2010. – Vol. 11, N 5. – P. 380-384.
28. Asimit, J. Rare variant association analysis methods for complex traits / J. Asimit, E. Zeggini // *Annu. Rev. Genet.* – 2010. – Vol. 44. – P. 293-308.
29. Aulisa, L. Association between IL-6 and MMP-3 gene polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study / L. Aulisa, P. Papaleo, E. Pola [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2007. – Vol. 32, N 24. – P. 2700-2702.
30. Azeddine, B. Molecular determinants of melatonin signaling dysfunction in adolescent idiopathic scoliosis / B. Azeddine, K. Letellier, D.S. Wang [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2007. – N 462. – P. 45-52.
31. Barbosa, P.R. Association between decreased vitamin levels and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms as determinants for elevated total homocysteine concentrations in pregnant women / P.R. Barbosa, S.P. Stabler, A.L. Machado [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 62, N 8. – P. 1010-1121.
32. Basco, P. Methionine synthase MTR) 2756A>G polymorphism, double heterozygosity methionine synthase 2756 AG/ methionine synthase reductase (MTRR) 66 AG, and elevated homocysteinemia are three factors for

having a child with Down syndrome / P. Basco, R.M. Gueant-Rodriguez, G. Anello [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2003. – Vol. 121, N 3. – P. 219-224.

33. Bespalova O.N. A66G polymorphism of methionine synthase reductase (MTRR) gene is associated with spontaneous abortions / O.N. Bespalova, V.S. Baranov, T.E. Ivashchenko [et al.] // Abstracts European human genetics conference. – Nice, France, 2007. – N 1. – P. 214

34. Boucher, H.H. A method of spinal fusion / H.H. Boucher // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 1959. – Vol. 41. – P. 248-259.

35. Brockmeyer, D. Scoliosis associated with Chiari I malformation: the affect of suboccipital decompression on scoliosis curve progression: a preliminary study / D. Brockmeyer, S. Gollogly, J. Smith // *Spine.* – 2003. – Vol. 15. – P. 2505–2509.

36. Bunnell, W.P. The natural history of idiopathic scoliosis before skeletal maturity / W.P. Bunnell // *Spine.* – 1986. – Vol. 11. – P. 773-776.

37. Bunnell, W.P. The natural history of idiopathic scoliosis / W.P. Bunnell // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1988. – N 229. – P. 20-25.

38. Burner, W.L. 3rd. Osteoporosis and acquired back deformities / W.L. Burner 3rd, V.M. Badger, F.C. Sherman // *J. Pediatr. Orthop.* – 1982. – Vol. 2. – P. 383-385.

39. Busscher, I. Predicting growth and curve progression in the individual patient with adolescent idiopathic scoliosis: design of a prospective longitudinal cohort study / I. Busscher, F.H. Wapstra, A.G. Veldhuizen // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2010. – Vol. 11. – doi: 10.1186/1471-2474-11-93.

40. Canalis, E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton / E. Canalis, A.N. Economides, E. Gazzo // *Endocrin. Rev.* – 2003. – Vol. 24. – P. 218-235.

41. Carter, C.O. Inheritance of congenital pyloric stenosis / C.O. Carter, K.A. Evans // *J. Med. Genet.* – 1969. – Vol. 6, N 3. – P. 233-254.

42. Catan, H. Pedicle morphology of the thoracic spine in preadolescent idiopathic scoliosis: magnetic resonance supported analysis / H. Catan, L. Buluc, Y. Anik [et al.] // *Eur. Spine J.* – 2007. – Vol. 16. – P. 1203-1208.
43. Chan, V. A genetic locus for adolescent idiopathic scoliosis linked to chromosome 19p13.3 / V. Chan, G.C. Fong, K.D. Luk [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 71, N 2. – P. 401-406.
44. Chen, Q. Assembly of a novel cartilage matrix protein filamentous network: molecular basis of differential requirement of von Willebrand factor A domains / Q. Chen, Y., D.M. Zhang Johnson, P.F. Goetinck // *Mol. Biol. Cell.* – 1999. – Vol. 10. – P. 2149-2162.
45. Chen, Z. Promoter polymorphism of matrilin-1 gene predisposes to adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese population / Z. Chen, N.L. Tang, X. Cao [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2009. – Vol. 17, N 4. – P. 525-532.
46. Cheng, J.C. Persistent osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. A longitudinal follow up study / J.C. Cheng, X. Guo, A.H. Sher // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 1999. – Vol. 24, N 12. – P. 1218-1222.
47. Cheung- K.M. Recent advances in the aetiology of adolescent idiopathic scoliosis / K.M. Cheung, T. Wang, G.X. Qiu, K.D. Luk // *Int. Orthop.* – 2008. – Vol. 32, N 6. – P. 729-734
48. Clough, M. Males with familial idiopathic scoliosis: a distinct phenotypic subgroup / M. Clough, C.M. Justice, B. Marosy, N.H. Miller // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2010. – Vol. 35, N 2. – P. 162-168.
49. Czerwein, J. A new CT based classification of pedicles in spinal deformity / J. Czerwein, V. Sarwahi, L. Friend [et al.] // *Spine J.* – 2007. – Vol. 7. – P. 115S-116S.
50. Danko, C.G. Identification of active transcriptional regulatory elements from GRO-seq data / C.G. Danko, S.L. Hyland, L.J. Core [et al.] // *Nat. Methods.* – 2015. – Vol. 12, N 5. – P. 433-438.

51. Datir, S.P. Morphometric study of the thoracic vertebral pedicle in an Indian population / S.P. Datir, S.R. Mitra // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2004. – Vol. 29. – P. 1174-1181.
52. Davis, C.M. Is there asymmetry between the concave and convex pedicles in adolescent idiopathic scoliosis? A CT investigation / C.M. Davis, C.A. Grant, M.J. Pearcy [et al.] // *Clin. Orthop. Rel. Res.* – 2017. – Vol. 475, N 3. – P. 884-893.
53. Day, G. The vertebral body growth plate in scoliosis: a primary disturbance of growth? / G. Day, K. Frawley, G. Phillips [et al.] // *Scoliosis*. – 2008. – Vol. 3, N 3. – P. doi: 10.1186/1748-7161-3-3.
54. Edery, P. New disease gene location and high genetic heterogeneity in idiopathic scoliosis / P. Edery, P. Margaritte-Jeannin, B. Biot [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 19, N 8. – P. 865-869.
55. Fjelldal, P.G. Pinealectomy induces malformation of the spine and reduces the mechanical strength of the vertebrae in Atlantic salmon, *Salmo salar* / P.G. Fjelldal, S. Grotmol, H. Kryvi [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2004. – Vol. 36, N 2. – P. 132-139.
56. Gang, C. Learning curve of thoracic pedicle screw placement using the free-hand technique in scoliosis: how many screws needed for an apprentice? / C. Gang, L. Haibo, L. Fancai [et al.] // *Eur. Spine J.* – 2012. – Vol. 21, N 6. – P. 1151-1156.
57. Gao, X. CHD7 gene polymorphisms are associated with susceptibility to idiopathic scoliosis / X. Gao, D. Gordon, D. Zhang [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 80, N 5. – P. 957-965.
58. Gervais, J. MRI signal distribution within the intervertebral disc as a biomarker of adolescent idiopathic scoliosis and spondylolisthesis / J. Gervais, D. Perie, S. Parent [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2012. – Vol. 13. – P. 239. doi: 10.1186/1471-2474-13-239.
59. Gibson, G. Rare and common variants: twenty arguments / G. Gibson // *Nat. Rev. Genet.* – 2011. – Vol. 13, N 2. – P. 135-145.

60. Godman, C.S. Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? / C.S. Godman // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2006. – Vol. 56, N 4. – P. 230-236.
61. Guo, L. Functional investigation of a non-coding variant associated with adolescent idiopathic scoliosis in zebrafish: elevated expression of the ladybird homeobox gene causes body axis deformation / L. Guo, H. Yamashita, I. Kou [et al.] // *PLoS Genet.* – 2016. – Vol. 12, N 1. – e1005802. doi.org/10.1371/journal.pgen.1005802.
62. Harrington, P.R. Reduction of severe spondylolisthesis in children / P.R. Harrington, H.S. Tullos // *South Med. J.* – 1969. – Vol. 62. – P. 1-7.
63. Heindel, J.J. Developmental origins of health and disease: integrating environmental influences / J.J. Heindel, J. Balbus, L. Birnbaum [et al.] // *Endocrinology.* – 2015. – Vol. 156. – P. 3416-3421.
64. Herring, J.A. Tachdjian's pediatric orthopaedics / J.A. Herring. – Philadelphia : WB Saunders; 2008.
65. Ho, E.K. New methods of measuring vertebral rotation from computed tomographic scans. An intraobserver and interobserver study on girls with scoliosis / E.K. Ho, S.S. Upadhyay, F.L. Chan [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976).* – 1993. Vol. 18, N 9. – P. 1173-1177.
66. Hresko, M.T. Clinical practice. Idiopathic scoliosis in adolescents / M.T. Hresko // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368, N 9. – P. 834-841.
67. Inoue, M. Prediction of curve progression in idiopathic scoliosis from gene polymorphic analysis / M. Inoue, S. Minami, Y. Nakata [et al.] // *Stud. Health Technol. Inform.* – 2002. – Vol. 91. – P. 90-96.
68. Iyengar, S.K. The genetic basis of complex traits: rare variants or "common gene, common disease"? / S.K. Iyengar, R.C. Elston // *Methods Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 376. – P. 71-84.

69. Jiang, H. The position of the aorta changes with altered body position in single right thoracic adolescent idiopathic scoliosis: a magnetic resonance imaging study / H. Jiang, X. Qiu, W. Wang [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2012. – Vol. 37. – P. E1054-E1061.
70. Jiang, J. A Promoter Polymorphism of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 (TIMP-2) Gene Is Associated With Severity of Thoracic Adolescent Idiopathic Scoliosis / J. Jiang, B. Qian, S. Mao [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2011. – doi:10.1097/BRS.0b013e31820e71e3.
71. Jiang, J. The azygous vein is at potential risk of injury from malpositioning of left thoracic pedicle screw in thoracic adolescent idiopathic scoliosis patients / J. Jiang, B.P. Qian, Y. Qiu [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2017. – Vol. 42. – P. E920-925.
72. Jones, S.W. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 (MK2) modulates key biological pathways associated with OA disease pathology / S.W. Jones, S.M. Brockbank, K.M. Clements [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2009. – Vol. 17. – P. 124-131.
73. Jonsson, T. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline / T. Jonsson, J.K. Atwal, S. Steinberg [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 488, N 7409. – P. 96-99.
74. Justice, C.M. Familial idiopathic scoliosis: evidence of an X-linked susceptibility locus / C.M. Justice, N.H. Miller, B. Marosy [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2003. – Vol. 28, N 6. – P. 589-594.
75. Karol, L.A. Progression of the curve in boys who have idiopathic scoliosis / L.A. Karol, C.E. Johnston, R.H. Browne, M. Madison // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1993. – Vol. 75-A, N 12. – P. 1804-1810.
76. Kimberly, L. Scoliosis in twins: a meta-analysis of the literature and report of six cases / L. Kimberly, M. Kesling, K.A. Reinker // *Spine*. – 1997. – Vol. 22, N 17. – P. 2009-2015.
77. Kindsfater, K. Levels of platelet calmodulin for the prediction of progression and severity of adolescent idiopathic scoliosis / K. Kindsfater, T.

Lowe, D. Lawelling [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* – 1994. – Vol. 76. – P. 1186-1192

78. Kou, I. Genetic variants in GPR126 are associated with adolescent idiopathic scoliosis / I. Kou, Y. Takahashi, T.A. Johnson [et al.] // *Nat. Genet.* – 2013. – Vol. 45. – P. 676-679.

79. Krag, M.H. Morphometry of the thoracic and lumbar spine related to transpedicular screw placement for surgical spinal fixation / M.H. Krag, D.L. Weaver, B.D. Beynon, L.D. Haugh // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 1988. – Vol. 13, N 1. – P. 27-32.

80. Krieger, M.D. Scoliosis and Chiari malformation Type I in children / M.D. Krieger, Y. Falkinstein, I.E. Bowen [et al.] // *J. Neurosurg. Pediatr.* – 2011. – Vol. 7, N 1. – P. 25-29.

81. Krismer, M. Axial rotation measurement of scoliotic vertebrae by means of computed tomography scans / M. Krismer, W. Sterzinger, C. Haid [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 1996. – Vol. 21, N 5. – P. 576-581.

82. Kruse, L.M. Polygenic threshold model with sex dimorphism in adolescent idiopathic scoliosis: the Carter effect / L.M. Kruse, J.G. Buchan, C.A. Gurnett, M.B. Dobbs // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2012. – Vol. 94, N 16. – P. 1485-1491.

83. Kuraishi, S. Pedicle morphology using computed tomography-based navigation system in adolescent idiopathic scoliosis / S. Kuraishi, J. Takahashi, H. Hirabayashi [et al.] // *J. Spinal Disord. Tech.* – 2013. Vol. 26. – P. 22-28.

84. Lam, T.P. Abnormal bone quality in adolescent idiopathic scoliosis: a case–control study on 635 subjects and 269 normal controls with bone densitometry and quantitative ultrasound / T.P. Lam, V.W. Hung, H.Y. Yeung [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2011. – Vol. 36 – P. 1211-1217.

85. Lee T.I. Transcriptional regulation and its misregulation in disease / T.I. Lee, R.A. Young // *Cell.* – 2013. – Vol. 152, N 6. – P. 1237-1251.

86. Lee, W.T. Association of osteopenia with curve severity in adolescent idiopathic scoliosis: a study of 919 girls / W.T. Lee, C.S. Cheung, Y.K. Tse [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2005. – Vol. 16, N 12. – P. 1924-1932.
87. Lenke, L.G. Adolescent idiopathic scoliosis: a new classification to determine extent of spinal arthrodesis / L.G. Lenke, R.R. Betz, J. Harms // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2001. – Vol. 83. – P.1169-1181.
88. Li, Z. Foxa1 and Foxa2 are essential for sexual dimorphism in liver cancer / Z. Li, G. Tuteja, J. Schug, K.H. Kaestner // *Cell.* – 2012. – Vol. 148, N 1-2. – P. 72-83.
89. Liang, J. Association between rs11190870 polymorphism near LBX1 and susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis in East Asian population: a genetic meta-analysis / J. Liang, D. Xing, Z. Li [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2014. – Vol. 39. – P. 862-869.
90. Liljenquist, U.R. Morphometric analysis of thoracic and lumbar vertebrae in idiopathic scoliosis / U.R. Liljenquist, T.M. Link, H.F. Halm // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2000. – Vol. 25. – P. 1247-1253.
91. Liu, S. Genetic polymorphism of LBX1 is associated with adolescent idiopathic scoliosis in Northern Chinese Han population / S. Liu, N. Wu, Y. Zuo [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2017. – Vol. 42. – P. 1125-1129.
92. Liu, Z. Lack of association between the promoter polymorphisms of MMP-3 and IL-6 genes and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study in a Chinese Han population / Z. Liu, N.L. Tang, X.B. Cao [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2010. – Vol. 35, N 18. – P. 1701-1705.
93. Machida, M. An experimental study in chickens for the pathogenesis of idiopathic scoliosis / M. Machida, J. Dubousset, Y. Imamura [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 1993. – Vol. 18, N 12. – P. 1609-1615.
94. Machida, M. Pathologic mechanism of experimental scoliosis in pinealectomized chickens / M. Machida, J. Dubousset, T. Satoh [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2001. – Vol. 26. – P. E385-E391.

95. Machida, M. Role of serotonin for scoliotic deformity in pinealectomized chicken / M. Machida, M. Machida, Y. Miyashita, I. Murai [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 1997. – Vol. 22, N 12. – P. 1297–1301.
96. Machida, M. Serum melatonin levels in adolescent idiopathic scoliosis prediction and prevention for curve progression – a prospective study / M. Machida, J. Dubousset, T. Yamada, J. Kimura // *J. Pineal. Res.* – 2009. – Vol. 46, N 3. – P. 344-348.
97. Macke, J.J. Accuracy of robot-assisted pedicle screw placement for adolescent idiopathic scoliosis in the pediatric population / J.J. Macke, R. Woo, L. Varich // *J. Robot Surg.* – 2016. – Vol. 10, N 2. – P.145-150.
98. Man, G.C. Abnormal proliferation and differentiation of osteoblasts from girls with adolescent idiopathic scoliosis to melatonin / G.C. Man, W.W. Wang, B.H. Yeung [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2010. – Vol. 49 – P. 69-77.
99. Mannion, A.F. Paraspinal muscle fibre type alterations associated with scoliosis: an old problem revisited with new evidence / A.F. Mannion, M. Meier, D. Grob, M. Muntener // *Eur. Spine J.* – 1998. – Vol. 7. – P. 289-293.
100. Marosy, B. Identification of susceptibility loci for scoliosis in FIS families with triple curves / B. Marosy, C.M. Justice, C. Vu [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2010. – Vol. 152-A, N 4. – P. 846-855.
101. Marosy, B. Lack of association between the aggrecan gene and familial idiopathic scoliosis / B. Marosy, C.M. Justice, N. Nzegwu [et al.] // *Spine.* – 2006. – Vol. 31. – P. 1420-1425.
102. McGregor, T.L. Common polymorphisms in human lysyl oxidase genes are not associated with the adolescent idiopathic scoliosis phenotype / T.L. McGregor, C.A. Gurnett, M.B. Dobbs [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2011. – Vol. 12. doi: 10.1186/1471-2350-12-92.

103. Miller, N.H. Identification of candidate regions for familial idiopathic scoliosis / N.H. Miller, C.M. Justice, B. Marosy [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2005. – Vol. 30, N 10. – P. 1181-1187.
104. Miller, N.H. Linkage analysis of genetic loci for kyphoscoliosis on chromosomes 5p13, 13q13.3, and 13q32 / N.H. Miller, B. Marosy, C.M. Justice [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A*. – 2006. – Vol. 140. – N 10. – P. 1059-1068.
105. Montanaro, L. Evidence of a linkage between matrilin-1 gene (MATN1) and idiopathic scoliosis / L. Montanaro, P. Parisini, T. Greggi [et al.] // *Scoliosis*. – 2006. – Vol. 1. – P. 21. doi: 10.1186/1748-7161-1-21.
106. Morcuende, J.A. Allelic variants of human melatonin 1A receptor in patients with familial adolescent idiopathic scoliosis / J.A. Morcuende, R. Minhas, L. Dolan [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2003. – Vol. 28, N 17. – P. 2025-2028.
107. Morningstar, M. Neurotransmitter Patterns in Patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis (AIS) / M. Morningstar // *Scoliosis*. – 2013. – Vol. 8. O1. <https://doi.org/10.1186/1748-7161-8-S2-O1>.
108. Morningstar, M.W. Can Neurotransmitter Status Affect the Results of Exercise-Based Scoliosis Treatment? Results of a Controlled Comparative Chart Review / M.W. Morningstar, A. Siddiqui, B. Dovorany, C.S. Stitzel // *Alternat. Integrat. Med.* – 2014. – Vol. 3. – P. 4. 10.4172/2327-5162.1000177.
109. Morningstar, M.W. Methylene tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene Mutations in Patients with Idiopathic Scoliosis: A Clinical Chart Review / M.W. Morningstar, M.N. Strauchman, C. Stitzel [et al.] // *Open J. Genet.* – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 62-67.
110. Morocz, M. Association study of BMP4, IL6, Leptin, MMP3, and MTNR1B gene promoter polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis / M. Morocz, A. Czibula, Z.B. Grozer [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2011. – Vol. 36, N 2. – P. E123-E130.

111. Morrison, A.C. Whole-genome sequencebased analysis of high-density lipoprotein cholesterol / A.C. Morrison, A. Voorman, A.D. Johnson [et al.] // *Nat. Genet.* – 2013. – Vol. 45, N 8. – P. 899-901.
112. Munoz, T. Severe scoliosis in a patient with severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency / T. Munoz, J. Patel, R. Badilla-Porras [et al.] // *Brain Dev.* – 2015. – Vol. 37, N 1. – P. 168-170.
113. Nada, D. A replication study for association of LBX1 locus with adolescent idiopathic scoliosis in French-Canadian population / D. Nada, C. Julien, M.E. Samuels [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2018. – Vol. 43. – P. 172-178.
114. Negrini, S. Actual evidence in the medical approach to adolescents with idiopathic scoliosis / S. Negrini, J.C. De Mauroy, T.B. Grivas [et al.] // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* – 2014. – Vol. 50. – P. 87-92.
115. Nelson, L.M. Genetic variants in melatonin synthesis and signaling pathway are not associated with adolescent idiopathic scoliosis / L.M. Nelson, K. Ward, J.W. Ogilvie // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2011. – Vol. 36, N 1. – P. 37-40.
116. Ng, S.B. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes / S.B. Ng, E.H. Turner, P.D. Robertson [et al.] // *Nature*. – 2009. – Vol. 461, N 7261. – P. 272-276.
117. Nikolova, S. Role of the IL-6 gene in the etiopathogenesis of idiopathic scoliosis / S. Nikolova, M. Dikova, D. Dikov [et al.] // *Anal. Cell. Pathol.* – 2015. – 2015:621893. doi: 10.1155/2015/621893.
118. Ocaka, L. Assignment of two loci for autosomal dominant adolescent idiopathic scoliosis to chromosomes 9q31.2-q34.2 and 17q25.3-qtel / L. Ocaka, C. Zhao, J.A. Reed [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2008. – Vol. 45, N 2. – P. 87-92.
119. Ogura, Y. A functional SNP in BNC2 is associated with adolescent idiopathic scoliosis / Y. Ogura, I. Kou, S. Miura [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2015. – Vol. 97. – P. 337-342.

120. Panjabi, M.M. Thoracic human vertebrae: quantitative three-dimensional anatomy / M.M. Panjabi, K. Takata, V. Goel [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 1991. – Vol. 16. – P. 888-901.
121. Parent, S. Thoracic pedicle morphometry in vertebrae from scoliotic spines / S. Parent, H. Labelle, W. Skalli, J. de Guise // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2004. – Vol. 29. – P. 239-248.
122. Pasaniuc, B. Extremely lowcoverage sequencing and imputation increases power for genome-wide association studies / B. Pasaniuc, N. Rohland, P.J. McLaren [et al.] // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 44, N 6. – P. 631-635.
123. Pathogenesis of Idiopathic Scoliosis / Ed. by M. Machida, W. Masafumi, S.L. Weinstein, J. Dubousset. – doi.org/10.1007/978-4-431-56541-3_1 Springer Japan KK 2018.
124. Peng, Y. Genomic polymorphisms of G-protein estrogen receptor 1 are associated with severity of adolescent idiopathic scoliosis / Y. Peng, G. Liang, Y. Pei [et al.] // *Int. Orthop.* – 2012. – Vol. 36. – P. 671-677.
125. Perdriolle, R. Thoracic idiopathic scoliosis curve evolution and prognosis / R. Perdriolle, J. Vidal // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 1985. – Vol. 10, N 9. – P. 785-791.
126. Picault, C. Natural history of idiopathic scoliosis in girls and boys / C. Picault, J.C. de Mauroy, B. Mouilleseaux [et al.] // *Spine*. – 1986. – Vol. 11, N 8. – P. 777-778.
127. Pivonka, P. Model structure and control of bone remodeling: A theoretical study / P. Pivonka, J. Zimak, D.W. Smith [et al.] // *Bone*. – 2008. – Vol. 43. – P. 249-263.
128. Qiu, X.S. Lack of association between the promoter polymorphism of the MTNR1A gene and adolescent idiopathic scoliosis / X.S. Qiu, N.L. Tang, H.Y. Yeung [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2008. – Vol. 33, N 20. – P. 2204-2207.

129. Qiu, X.S. Melatonin receptor 1B (MTNR1B) gene polymorphism is associated with the occurrence of adolescent idiopathic scoliosis / X.S. Qiu, N.L. Tang, H.Y. Yeung [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2007. – Vol. 32. – P. 1748-1753.
130. Qiu, X.S. The role of melatonin receptor 1B gene (MTNR1B) in adolescent idiopathic scoliosis – a genetic association study / X.S. Qiu, N.L. Tang, H.Y. Yeung [et al.] // *Stud. Health Technol. Inform.* – 2006. – Vol. 123. – P. 3-8.
131. Raggio, C.L. A novel locus for adolescent idiopathic scoliosis on chromosome 12p. / C.L. Raggio, P.F. Giampietro, S. Dobrin [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2009. – Vol. 27, N 10. – P. 1366-1372.
132. Rigo, M. Conservative treatment of juvenile with Chiari I malformation, syringomyelia and scoliosis. Two case reports / M. Rigo, B. Janssen, R. Campo [et al.] // *Scoliosis*. – 2013. – Vol. 8 (Suppl. 1). doi: 10.1186/1748-7161-8-S1-O52.
133. Roy-Camille, R. Internal fixation of the lumbar spine with pedicle screw plating / R. Roy-Camille, G. Saillant, C. Mazel // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1986. – N 203. – P. 7-17.
134. Salehi, L.B. Assignment of a locus for autosomal dominant idiopathic scoliosis (IS) to human chromosome 17p11 / L.B. Salehi, M. Mangino, S. De Serio [et al.] // *Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 111, N 4-5. – P. 401-404.
135. Sariyilmaz, K. Esophageal perforation caused by a posterior pedicle screw: a case report / K. Sariyilmaz, O. Ozkunt, M. Sungur [et al.] // *J. Pediatr. Orthop.* – 2017. – Vol. 37. – P. 98-101.
136. Sarlak, A.Y. Placement of pedicle screws in thoracic idiopathic scoliosis: a magnetic resonance imaging analysis of screw placement relative to structures at risk / A.Y. Sarlak, L. Buluc, H.T. Sarisoy [et al.] // *Eur. Spine J.* – 2008. – Vol. 17. – P. 657-662.

137. Sarwahi, V. Prevalence, Distribution, and Surgical Relevance of Abnormal Pedicles in Spines with Adolescent Idiopathic Scoliosis vs. No Deformity: A CT-Based Study / V. Sarwahi, E.P. Sugarman, A.L. Wollowick [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2014. – Vol. 96. – P. e92.
138. Satomura, K. Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation in vitro and promotes mouse cortical bone formation in vivo / K. Satomura, S. Tobiume, R. Tokuyama [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2007. – Vol. 42. – P. 231-239.
139. Scoliosis // *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics* / ed. by J. Herring. – 5th ed. – Philadelphia : Elsevier-Saunders, 2014. – P. 213-321.
140. Sha, S. Brace treatment versus observation alone for scoliosis associated with Chiari I malformation following posterior fossa decompression: a cohort study of 54 patients / S. Sha, Z. Zhu, T.P. Lam [et al.] // *Eur. Spine J.* – 2014. – Vol. 23. – P. 1224-1255.
141. Sharma, S. A PAX1 enhancer locus is associated with susceptibility to idiopathic scoliosis in females / S. Sharma, D. Londono, W.L. Eckalbar [et al.] // *Nat. Commun.* 2015/ – Vol. 6/ – P. 6452. doi: 10.1038/ncomms7452.
142. Sharma, S. Current understanding of genetic factors in idiopathic scoliosis / S. Sharma, C. Wise // *The genetics and development of scoliosis.* – New York : Springer, 2010. – P. 167-190.
143. Sharma, S. Genome-wide association studies of adolescent idiopathic scoliosis suggest candidate susceptibility genes / S. Sharma, X. Gao, D. Londono [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2011. – Vol. 20, N 7. – P. 1456-1466.
144. Smith, J. Scoliosis and Chiari I malformations the influence of surgical decompression on scoliosis curve progression / J. Smith, D. Brockmeyer // *Spine.* – 2002. – Vol. 2, N 2. – P. 13-14.
145. Suh, K.T. Elevated soluble receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and reduced bone mineral density in patients with adolescent

idiopathic scoliosis / K.T. Suh, S.S. Lee, S.H. Hwang [et al.] // *Eur. Spine J.* – 2007. – Vol.16. – P. 1563-1569

146. Suh, K.T. Pineal gland metabolism in patients with adolescent idiopathic scoliosis / K.T. Suh, S.S. Lee, S.J. Kim [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* – 2007. – Vol. 89. – P. 66-71.

147. Suh, K.T. Polymorphism in vitamin D receptor is associated with bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis / K.T. Suh, I.S. Eun, J.S. Lee // *Eur Spine J.* – 2010. – Vol. 19, N 9. – P. 1545-1550.

148. Suk, S.I. Segmental pedicle screw fixation in the treatment of thoracic idiopathic scoliosis / S.I. Suk, C.K. Lee, W.J. Kim // *Spine.* – 1995. – Vol. 20. – P. 1399-1405.

149. Sun, X. Osteopenia predicts curve progression of adolescent idiopathic scoliosis in girls treated with brace treatment / X. Sun, T. Wu, Z. Liu [et al.] // *J. Pediatr. Orthop.* – 2013. – Vol. 33. – P. 366-371.

150. Takahashi, Y. A genome-wide association study identifies common variants near *LBX1* associated with adolescent idiopathic scoliosis / Y. Takahashi, I. Kou, A. Takahashi [et al.] // *Nat. Genet.* – 2011. – Vol. 43, N 12. – P. 1237-1240.

151. Takahashi, Y. Lack of association between adolescent idiopathic scoliosis and previously reported single nucleotide polymorphisms in *MATN1*, *MTNR1B*, *TPH1*, and *IGF1* in a Japanese population / Y. Takahashi, M. Matsumoto, T. Karasugi [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2011. – Vol. 29, N 7. – P. 1055-1058.

152. Takeshita, K. Diameter, length, and direction of pedicle screws for scoliotic spine: analysis by multiplanar reconstruction of computed tomography / K. Takeshita, T. Maruyama, H. Chikuda [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2009. – Vol. 34. – P. 798-803.

153. Tan, S.H. Quantitative threedimensional anatomy of cervical, thoracic and lumbar vertebrae of Chinese Singaporeans / S.H. Tan, E.C. Teo, H.C. Chua // *Eur. Spine J.* – 2004. – Vol. 13. – P. 137-146.

154. Tang, N.L. Genetic epidemiology and heritability of AIS: a study of 415 Chinese female patients / N.L. Tang, H.Y. Yeung, V.W. Hung [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2012. – Vol. 30, N 9. – P. 1464-1469.
155. Tang, Q.L. A replication study for association of 53 single nucleotide polymorphisms in ScolioScore test with adolescent idiopathic scoliosis in French-Canadian population / Q.L. Tang, C. Julien, R. Eveleigh [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2015. – Vol. 40, N 8. – P. 537-543.
156. Temple, I.K. Maternal uniparental disomy for chromosome 14 / I.K. Temple, A. Cockwell, T. Hassold [et al.] // *J. Med. Genet.* – 1991. – Vol. 28, N 8. – P. 511-514.
157. Thomas, K.A. Lumbar spine and femoral neck bone mineral density in idiopathic scoliosis: a follow-up study / K.A. Thomas, S.D. Cook, T.C. Skalley [et al.] // *J. Pediatr. Orthop.* – 1992. – Vol. 12. – P. 235-240.
158. Upendra, B. Pedicle morphometry in patients with adolescent idiopathic scoliosis / B. Upendra, D. Meena, P. Kandwal [et al.] // *Indian J. Orthop.* – 2010. – Vol. 44. – P. 169-176.
159. Vaccaro, A.R. Placement of pedicle screws in the thoracic spine. Part I: Morphometric analysis of the thoracic vertebrae / A.R. Vaccaro, S.J. Rizzolo, T.J. Allardyce [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1995. – Vol. 77. – P. 1193-1199.
160. Varghese, S. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in bone: an overview of regulation and functions / S. Varghese // *Front Biosci.* – 2006. – Vol. 11. – P. 2949-2966.
161. Voermans, N.C. Clinical and molecular overlap between myopathies and inherited connective tissue diseases / N.C. Voermans, C.G. Bönnemann, P.A. Huijting [et al.] // *Neuromuscul. Disord.* – 2008. – Vol. 18. – P. 843-856.
162. Wajchenberg, M. Histochemical analysis of paraspinal rotator muscles from patients with adolescent idiopathic scoliosis: a cross-sectional

study / M. Wajchenberg, D.E. Martins, P. Luciano Rde [et al.] // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94, N 8. – P. e598. doi: 10.1097/MD.0000000000000598.

163. Ward, K. Polygenic inheritance of adolescent idiopathic scoliosis: a study of extended families in Utah / K. Ward, J. Ogilvie, V. Argyle [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A*. – 2010. – Vol. 152A, N 5. – P. 1178-1188.

164. Watanabe, K. A novel pedicle channel classification describing osseous anatomy: how many thoracic scoliotic pedicles have cancellous channels? / K. Watanabe, L.G. Lenke, M. Matsumoto [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2010. – Vol. 35. – P. 1836-1842.

165. Weinstein, S.L. Idiopathic scoliosis natural history / S.L. Weinstein // *Spine*. – 1986. – Vol. 11, N 8. – P. 780-783.

166. Werner, E.R. Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology / E.R. Werner, N. Blau, B. Thöny // *Biochem. J*. – 2011. – Vol. 438, N 3. – P. 397-414.

167. Williams, J.P. Calmodulin-an often-ignored signal in osteoclasts / J.P. Williams, K. Micoli, J.M. McDonald, N.Y. Ann // *Acad. Sci*. – 2010. – Vol. 1192. – P. 358-364.

168. Wise, C.A., Rios J.J. (ed.). *Molecular Genetics of Pediatric Orthopaedic Disorders*. – Springer, 2015.

169. Yang, P. The Association of rs4753426 Polymorphism in the Melatonin Receptor 1B (MTNR1B) Gene and Susceptibility to Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Systematic Review and Meta-analysis / P. Yang, H. Liu, J. Lin, H. Yang // *Pain Physician*. – 2015. – Vol. 18, N 5. – P. 419-431.

170. Yarom, R. Microanalysis and X-ray fluorescence spectrometry of platelets in diseases with elevated muscle calcium / R. Yarom, J. Blatt, R. Gorodetsky, G.C. Robin // *Eur. J. Clin. Invest*. – 1980. – Vol. 10, N 2, Pt. 1. – P. 143-147.

171. Yeom, J. Scoliosis associated with syringomyelia: analysis of MRI and curve progression / J. Yeom, C. Lee // *Eur. Spine J*. – 2007. – Vol. 16. – P. 1629-1635

172. Yilmaz, G. Comparative analysis of hook, hybrid, and pedicle screw instrumentation in the posterior treatment of adolescent idiopathic scoliosis / G. Yilmaz, B. Borkhuu, A.A. Dhawale [et al.] // *J. Pediatr. Orthop.* – 2012. – Vol. 32, N 5. – P. 490-499.
173. Yin, X. Association of vitamin D receptor BsmI rs1544410 and ApaI rs7975232 polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis: A systematic review and meta-analysis / X. Yin, H. Wang, J. Guo [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, N 2. – e9627. doi: 10.1097/MD.00000000000009627.
174. Zhang, H.Q. Association of estrogen receptor beta gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis / H.Q. Zhang, S.J. Lu, M.X. Tang [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2009. – Vol. 34. – P. 760-764.
175. Zhang, W. Accuracy of pedicle screw insertion in posterior scoliosis surgery: a comparison between intraoperative navigation and preoperative navigation techniques / W. Zhang, T. Takigawa, Y. Wu [et al.] // *Eur. Spine J.* – 2017. – Vol. 26, N 6. – P. 1756-1764.
176. Zhang, Y. The association study of calmodulin 1 gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis / Y. Zhang, Z. Gu, G. Qiu // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – 2014:168106. doi: 10.1155/2014/168106.
177. Zhu, Z. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for adolescent idiopathic scoliosis in Chinese girls / Z. Zhu, N.L. Tang, L. Xu [et al.] // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol. 6:8355. doi: 10.1038/ncomms9355.
178. Zhu, Z. Genome-wide association study identifies novel susceptible loci and highlights Wnt/beta-catenin pathway in the development of adolescent idiopathic scoliosis / Z. Zhu, L. Xu, N. Leung-Sang Tang [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2017. – Vol. 26, N 8. – P. 1577-1583.

179. Zindrick, M.R. Analysis of the morphometric characteristics of the thoracic and lumbar pedicles / M.R. Zindrick, L.L. Wiltse, A. Doornik [et al.] // *Spine*. – 1987. – Vol. 12, N 2. – P. 160-166.

180. Zindrick, M.R. Pedicle morphology of the immature thoracolumbar spine / M.R. Zindrick, G.W. Knight, M.J. Sartori [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2000. – Vol. 25, N 21. – P. 2726-2735.

181. Zorkol'tseva, I.V. Analysis of polymorphism of the number of tandem repeats in the aggrecan gene exon G3 in the families with idiopathic scoliosis / I.V. Zorkol'tseva, O.A. Liubinskii, R.N. Sharipov [et al.] // *Russ. J. Genet.* – 2002. – Vol. 38, N 2. – P. 196-200.